Ein Beitrag zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen durch pränatale Applikation von Ambroxol

Reinhold Sigmund

1979

Dissertationsdruckanstalt Werner Blasaditsch · Augsburger Straße 8 · 8958 Füssen/Allgäu

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Richter

Ein Beitrag zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen durch pränatale Applikation von Ambroxol

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

REINHOLD SIGMUND

aus München

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 1. 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde an der II. Frauenklinik der Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Richter durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. med. K. Richter

danke ich hiermit sehr herzlich für die Überlassung der Arbeit und seinen stets freundlichen Rat.

Für die stets großzügige Betreuung und die freundlichen Ratschläge möchte ich den Herren Dr. V. Zahn und Dr. H.P. Zach besonders danken.

Der Fa. Dr. K. Thomae, Biberach, gilt mein Dank für die sehr gute Kooperation und die Unterstützung der Arbeit, vor allem durch Frau Dr. H. von Seefeld und Herrn Dr. R. Deisenhofer.

Für die Mithilfe bei der Auswertung der pädiatrischen Unterlagen möchte ich mich bei Frau Dr. K. Messow - Zahn und Herrn Prof. Dr. K. Riegel von der Universitäts-Kinderklinik bedanken.

Für die wertvolle Hilfe bei der Aufarbeitung der Fruchtwasserproben im Labor danke ich Frau Faust und Frau Koch.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dipl.-Math. M. Bauer, Augsburg, für die statistische Auswertung verpflichtet.

Ein Beitrag zur Prophylaxe des Atemnotsyndroms bei Frühgeborenen durch pränatale Applikation von Ambroxol

REINHOLD SIGMUND

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

"Wissenschaftliche Forschung
bewegt sich immer nur in allerkleinsten
Schritten vorwärts, die vielfach über-
prüft, weiter entwickelt, bestätigt
oder auch abgelehnt werden müssen"

A. Gütgemann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Allgemeiner Teil	
I. Das Atemnotsyndrom	2
1. Klinischer Verlauf	3
2. Pathogenese	6
3. Pathologie	10
II. Der Surfactant	12
1. Grundlagen	12
2. Zusammensetzung und Wirkung	15
3. Phospholipidbiosynthese	19
3.1. Lezithin	19
3.2. Sphingomyelin	24
4. Produktionsstätte des Surfactant	24
5. Einflüsse auf die Surfactantsynthese	25
III. Lungenreifebestimmung durch Fruchtwasser-analyse	29
1. Grundlagen	29
2. Methoden	30
2.1. Die L/S - Ratio	30
2.2. Die Lezithinkonzentration	33
2.3. Schaumtest nach CLEMENTS	34
2.4. WILHELMY - Waage	34
IV. Pharmakologische Induktion der fetalen Lungenreifung	36
1. Thyroxin	37
2. Corticosteroide	38
3. Ambroxol	39

Seite

C. Experimenteller Teil
I. Methodik 41
1. Patientengut 41
2. Bestimmung der L/S - Ratio im Fruchtwasser 42
a. Extraktion der Phospholipide 42
b. Dünnschichtchromatographische Auftrennung 43
3. Ambroxol-Dosierung und sonstige Medikation 44
4. Atemnotsyndrom 45
5. Statistik 45
II. Ergebnisse 46
1. Verträglichkeit 46
2. L/S - Werte im Fruchtwasser 46
a. Unbehandelte Patientinnen 46
b. Nach Applikation von Ambroxol 47
3. Häufigkeit des Atemnotsyndroms 49
a. Unbehandelte Patientinnen 49
b. Nach Applikation von Ambroxol 49
III. Diskussion 51
D. Zusammenfassung 58
Summary 59
E. Literaturverzeichnis 60

A. Einleitung

Das Atemnotsyndrom, eine der gefährlichsten Lungenfunktionsstörungen aufgrund eines Mangels an oberflächenaktiven Substanzen, tritt vorwiegend bei Frühgeborenen vor der 35. Schwangerschaftswoche auf. Es stellt auch heute noch die wichtigste postnatale Komplikation bei Frühgeborenen dar und steht unter den Todesursachen an erster Stelle.

Erst mit der Entwicklung der pränatalen Diagnostik der Lungenreife konnte die Frühgeborenenmortalität, welche immerhin mit bis zu 75% an der perinatalen Gesamtmortalität beteiligt war, wesentlich gesenkt werden. In den Fällen jedoch, in denen eine Frühgeburt nicht mehr vermieden werden kann bzw. wo diese sogar indiziert ist, muß man versuchen, durch eine pharmakologische Induktion der fetalen Lungenreife einem Atemnotsyndrom bereits pränatal prophylaktisch entgegenzuwirken.

Dazu wurden in den letzten Jahren verschiedene Pharmaka mehr oder weniger erfolgreich erprobt. Eine dieser Substanzen ist das Ambroxol, ein Metabolit des Bromhexins.

Nachdem bei Tierexperimenten gefunden wurde, daß Ambroxol in der Lage ist, die Produktion des Lungensurfactants in den Alveolarzellen zu steigern, begannen Untersuchungen über die therapeutische Nutzbarkeit.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der klinischen Anwendung von Ambroxol* auf eine mögliche Prophylaxe postpartaler Atemstörungen dokumentiert.

---

* Dr. K. Thomae GmbH, Biberach an der Riss

B. Allgemeiner Teil

I. Das Atemnotsyndrom

Bereits 1903 beschrieb HOCHHEIM (78) das Atemnotsyndrom, im angloamerikanischen Sprachgebrauch als "respiratory distress syndrome" = "RDS" bezeichnet, nachdem er bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen zweier kurz nach der Geburt verstorbener Kinder eine seltsame membranöse Schicht entdeckte, die deren Lungen auskleidete. Dieses Krankheitsbild wurde dann 1925 von JOHNSON und MEYER (81) ausführlicher dargestellt.

Durch die Entdeckung dieser pathologischen Veränderung wurde nun für die Beschreibung des "idiopathischen Atemnotsyndroms des Neugeborenen" in den folgenden Jahren bis 1960 (142) die Bezeichnung "Syndrom der hyalinen Membranen" geprägt. Dies war aber nicht ganz korrekt, da die hyalinen Membranen der Lunge relativ spät in Erscheinung treten und bei unreifen Neugeborenen gegenüber einer ausgeprägten Atelektasenbildung zum Teil völlig ausbleiben können. Nachdem aber die Diagnose "hyaline Membranen" erst bei der Obduktion gestellt werden kann und nicht bereits in vivo, kann auch trotz des Fehlens dieser Membranen ein Atemnotsyndrom nicht einfach ausgeschlossen werden (84). Bei Autopsien von Kindern, die an einem Atemnotsyndrom innerhalb der ersten Stunden, nachdem die Symptome eingesetzt haben, verstorben sind, findet man nämlich oft keine hyalinen Membranen, sondern nur die gewöhnlichen Merkmale einer massiven Atelektasie sowie eines Lungenödems. Denn erst nach einer gewissen Zeit verschmelzen die nekrotischen Zellen und die kapillären Transsudate zu den hyalinen Membranen.

Das idiopathische Atemnotsyndrom ist eine schwere Erkrankung der Lungen und tritt vorwiegend bei unreifen

Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht auf, wobei das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist als das weibliche (111).

Die Letalität des Atemnotsyndroms ist sehr hoch; die Krankheit ist im Neugeborenenalter für mehr Todesfälle verantwortlich als irgendeine andere Störung (48). Da von Klinik zu Klinik verschiedene diagnostische Kriterien herangezogen werden, kann man die Letalitätsrate nur annähernd schätzen. Diese dürfte aber wahrscheinlich zwischen 30 und 50% aller Frühgeburten liegen (62, 85). Das Atemnotsyndrom ist deshalb, so GLUCK, nicht so sehr als Störung, sondern vielmehr als Folge der unreifen Entwicklung zu sehen (62).

1. Klinischer Verlauf

Der Beginn sowie der klinische Verlauf der Krankheit dokumentieren sich auf folgende Weise: Das Neugeborene, das fast ausschließlich zu früh geboren ist, beginnt ganz normal zu atmen, nach einigen Minuten erreicht es eine rhythmische Atmung und seine Farbe normalisiert sich. Nach diesem anscheinend freien Intervall aber wird in den folgenden dreißig Minuten die Atmung immer schwerer, und als erste klinische Zeichen einer Atemfunktionsstörung kann man nun inspiratorische Einziehungen des Thorax erkennen, vorwiegend im Bereich der unteren Rippen sowie des Sternums. Zugleich ist in den meisten Fällen ein exspiratorisches Stöhnen, auch als "Grunzen" bezeichnet, zu hören. Zu diesem Zeitpunkt ergibt die Auskultation eine gute Belüftung der Lungen ohne zusätzliche Geräusche; die Farbe ist dabei immer noch normal.

Wenige Stunden später aber beginnen die klinischen Anzeichen eines Atemnotsyndroms deutlicher zu werden. Die Atemfrequenz steigt, anstatt wie üblich nach der Geburt abzufallen, auf Werte über 100 pro Minute an und jeder einzelne Atemzug erfordert nun eine beträchtliche Anstrengung. Dazu tritt eine leichte Zyanose auf, welche aber durch Erhöhung des Sauerstoffdruckes auf etwa 50% wieder beseitigt werden kann. Um ein Atemnotsyndrom gegenüber anderen Ursachen abgrenzen zu können, muß eine Thoraxaufnahme, die wichtigste diagnostische Maßnahme, gemacht werden. Diese ergibt eine gleichmäßige retikulogranuläre Zeichnung über allen Lungenfeldern, wobei es in schwereren Fällen zu einer dichten homogenen Verschattung kommen kann, gegen die sich die luftgefüllten Bronchien als sogenanntes Luftbronchogramm abheben können (Abb. 1).

Während der nächsten 12 bis 24 Stunden können diese Anzeichen eines Atemnotsyndroms vollkommen verschwinden. Meist jedoch wird die Atemnot immer schwerer und auch die Zyanose läßt sich durch eine Sauerstoffdruckerhöhung auf 80% nicht mehr beseitigen. Apnoeanfälle treten auf und das Kind beginnt sichtlich schlaff zu werden. Anfangs dauern die Anfälle nur kurz, werden jedoch bald länger und können nur noch durch periodische positive Drucke mit Hilfe von Maske und Beutel beendet werden. Sind solche Anfälle erst einmal aufgetreten, so sind die Chancen einer Heilung ohne Behandlung äußerst gering und die Kinder sterben am ersten oder zweiten Lebenstag. Jedes Kind jedoch, das die ersten vier Tage eines Atemnotsyndroms überlebt, hat eine reelle Chance auf eine vollständige Genesung von dieser Krankheit (30, 48, 157).

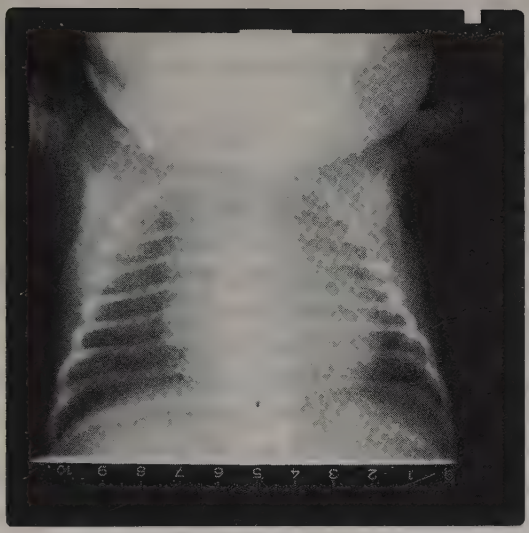


Abb. 1: Frühgeborenes Kind mit einem sich entwickelnden Atemnotsyndrom. Auf der Thoraxaufnahme ist ein sog. Luftbronchogramm zu erkennen.
(RÖ - A. v. 2. 4. 1976)

2. Pathogenese

Die Ätiologie und die Pathogenese des Atemnotsyndroms liegen zum größten Teil noch immer im Dunkeln (131). Trotzdem aber gibt es verschiedene wichtige Gesichtspunkte in der Entwicklung dieses Syndroms, welche im Sinne von Hypothesen einigermaßen plausibel skizziert werden können.

Zweifellos werden heute Asphyxie und Unreife als ätiopathogenetische Hauptfaktoren angesehen. Die Asphyxie, die bereits längere Zeit vor der Geburt intrauterin auftritt, kommt durch eine fetale Hypoxämie und Azidose zum Ausdruck. Dieser Zustand eines ungenügenden Gasaustausches kann durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden, wie z.B. durch fetale Lageanomalien, Mehrlingsschwangerschaften, Plazenta praevia, Plazentainsuffizienz, Schwangerschafts- und Geburtsbelastungen, Sektio, sowie EPH - Gestosen und Diabetes mellitus.

Die Unreife, die sich nicht nur in anatomischen, sondern vor allem auch in funktionellen Mangelzuständen manifestiert, potenziert in erster Linie die durch die Asphyxie bereits ausgelösten Faktoren. So wird z.B. durch eine mangelhafte Alveolarstabilität auf Grund eines unzureichenden Antiatelektasefaktors (= Surfactant) ein alveolärer Kollaps herbeigeführt, der wiederum die Arbeit der noch nicht voll entwickelten Atemmuskulatur erhöht und damit ebenfalls den Gasaustausch beeinträchtigt. Durch die noch unzureichenden pulmonalen und zentralen Kompensationsmöglichkeiten des Feten schließt sich zwangsläufig sehr schnell ein Circulus vitiosus. Je stärker dabei Asphyxie und Unreife ausgeprägt sind, umso schneller werden die einzelnen Schwellen überschritten; so kommt es zur vollständigen klinischen Manifestation des Syndroms, das schließlich zu einem langsamen Erstickungstod

führt, falls es nicht durch therapeutische Maßnahmen gelingt, diesen Kreislauf noch früh genug zu unterbrechen.

Die pathogenetische Reaktionskette in Anschluß an eine intrauterine Asphyxie stellt sich wie folgt dar (Abb. 2):

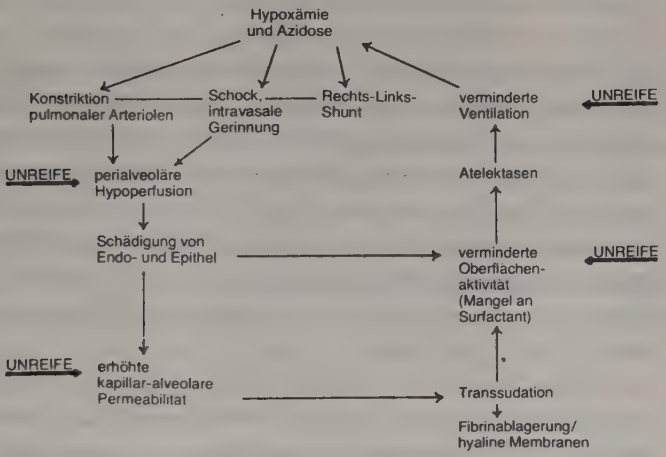


Abb. 2: Ätiologie und Pathogenese des Atemnotsyndroms. Aus: Keuth, U.: Fortschr. Med. 91, 693 (1973).

a. Durch die intrauterine Asphyxie wird ein pulmonaler Arteriolenspasmus ausgelöst, der eine Hypoperfusion der perialveolären Kapillaren zur Folge hat. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Rechts - Links - - Shunt und damit zu einem eingeschränkten Gasaustausch, wodurch seinerseits wiederum die Hypoxämie und Azidose verstärkt wird. Dieser Zustand kann

durch geeignete Pufferinfusionen sowie Verwendung von Sauerstoff leicht behoben werden. Unterbleibt diese therapeutische Maßnahme, so kann ein asphyktischer Schock resultieren, der in der Folge nicht nur die Lunge, sondern den gesamten Organismus betreffen kann (16). Dazu kommen infolge einer Hyperkoagulabilität (82) disseminierte intravasale Gerinnungen und Mikroembolien (16, 75, 93).

b. Aus der perialveolären Hypoperfusion, die sich durch die bei Unreife bedingte unzureichende Kapillarisierung noch verstärkt, resultiert eine Schädigung des alveolären Epithels sowie des Kapillarendothels, was eine erhöhte kapilläre - alveoläre Permeabilität zur Folge hat. Die sich anschließende alveoläre Transsudation bedingt nun die Bildung von hyalinen Membranen in den Alveolen und Alveolargängen.

c. Infolge der Schädigung des Alveolarepithels kommt es zu einer Verminderung der Oberflächenaktivität, ausgedrückt durch die Minderung und Hemmung der Surfactantsynthese (55). Diese Verminderung, die bei unreifen Kindern noch verstärkt zum Ausdruck gelangt, bewirkt nun eine Atelektasie in den entsprechenden Lungenbezirken, die wiederum eine verminderte Ventilation mit daraus resultierender Hypoxämie und Azidose nach sich zieht.

Damit ist der Circulus vitiosus geschlossen; es ist nun sehr leicht, sich vorzustellen, wie fatal sich eine Unreife auf eine bereits bestehende intrauterine Asphyxie auswirken kann. Viele Autoren stehen deshalb auf dem Standpunkt, daß gerade eine der wichtigsten Folgen der

Unreife, nämlich der Mangel an oberflächenaktiver Substanz, den primären "ätiologischen Defekt" in der Entwicklung eines Atemnotsyndroms darstellt (5, 20, 22, 32, 62, 65).

Das wird zumindest durch die Pathophysiologie des Atemnotsyndroms deutlich.

Das Neugeborene, das zum Zeitpunkt der Geburt mit der Atmung beginnt, benötigt normalerweise für seinen ersten Atemzug einen hohen intrathorakalen Druck, um die Lungen zu expandieren. Bei der sich anschließenden Exspiration bleiben bis zu 40% des gesamten Lungenvolumens als Residualluft zurück, wodurch der inspiratorische Druck für die folgenden Atemzüge weit kleiner wird (70).

Beim frühgeborenen Kind sind die Lungen noch unreif und die Alveolen deshalb unfähig, Residualluft zurückzuhalten, wodurch diese mit jedem Atemzug kollabieren. Eine derartige Situation wiederholt sich in der Folgezeit, sodaß das Neugeborene praktisch seinen ersten Atemzug immer wieder machen muß. Verständlicherweise wird das Kind schon nach kurzer Zeit erschöpft sein.

Die Entwicklung eines Atemnotsyndroms ist also in einem direkten Zusammenhang zu dem Mangel an Surfactant, der normalerweise für eine alveoläre Stabilität und somit für eine gesunde Lungenfunktion verantwortlich ist, zu sehen (62). Betrachtet man dazu die physikalischen Grundlagen, so werden diese Beziehungen noch deutlicher:

Da die fetale Lunge, die vor der Geburt mit Flüssigkeit gefüllt ist, durch den ersten Atemzug mit Luft aufgebläht wird, bildet sich an der Oberfläche der Alveolen eine Luft - Flüssigkeits - Grenzschicht. Die Flüssigkeitsschicht zeigt nun infolge der Kohäsion eine einwärtsgerichtete Kraft, die einen Kollaps der Alveolen

bedingt. Durch die annähernd kugelförmige Gestalt der Alveolen kommt das Laplace'sche Gesetz zur Anwendung:

P = 2T/r, wobei
P = Druck in der Alveole
T = Oberflächenspannung und
r = Radius der Alveole bedeuten.

Diese Beziehung besagt, daß der Druck in einer Alveole mit einem kleinen Durchmesser größer sein wird als in einer größeren Alveole, falls in der Lunge keine Substanz vorhanden ist, welche die Oberflächenspannung verändern kann. Es würden sich also relativ große Schwierigkeiten zeigen, die Lunge bei einem niedrigen Volumen in einem aufgeblähten Zustand halten zu können. Der Surfactant aber bewirkt in einer gesunden, reifen Lunge eine Verminderung der Oberflächenspannung bei einer Verringerung der Alveolendurchmesser, wodurch ein exspiratorischer Alveolarkollaps vermieden wird; andererseits steigert er die Oberflächenspannung bei einer Vergrößerung der Alveolen und erhält so die alveoläre Stabilität aufrecht (32, 48).

3. Pathologie

Der wichtigste makroskopische Befund ist die sogenannte "Splenisation" der Lunge, d. h. die Lungen sind groß, schwer, dunkelrot und kollabiert und ähneln in ihrer Beschaffenheit der Milz. Das Lichtmikroskop zeigt ausgedehnte, massive Atelektasen verschiedenen Grades; der Befund wird ergänzt durch konstringierte Arteriolen, prall gefüllte hyperämische Kapillaren und Venolen, disseminierte intravasale Mikrothromben, interstitielle Ödeme, Lungenblutungen, Fruchtwasseraspiration sowie ein

stark gefülltes pulmonales Lymphsystem.

Bei Kindern, die nach der Geburt einige Stunden gelebt haben, sind die Alveolen, Alveolargänge und die Bronchiolen von hyalinen Membranen ausgekleidet oder pfropfartig verstopft. Diese hyalinen Membranen, die dem Syndrom den Namen gegeben haben, sind das Ergebnis einer gestörten transkapillären Perfusion und bestehen aus Blutplasmatranssudat und epithelialem Zelldetritus. Der zelluläre Abbau der hyalinen Membranen und des übrigen nekrotischen Materials setzt nach etwa 48 Stunden ein und dauert mehrere Wochen.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen eine Degeneration sowohl der epithelialen Alveolar- als auch der endothelialen Kapillarzellen (56, 98).

Durch eine längere künstliche Beatmung treten als Spätfolgen des Atemnotsyndroms gehäuft Lungenfibrosen sowie Lungeninfektionen auf (17, 48, 85, 141).

II. Der Surfactant

1. Grundlagen

Die Oberflächenspannung muß in irgendeiner Weise auf die Elastizität der Lunge wirken. Den Beweis hierfür erbrachte von NEERGAARD (160) schon im Jahre 1929, als er die Druck - Volumen - Diagramme von Lungen, die teils mit Luft, teils mit einer Gummi-arabicum - Lösung angefüllt waren, miteinander verglich. Dabei bemerkte er, daß er weniger Druck benötigte, um die Lungen mit Flüssigkeit zu expandieren, als diese mit Luft anzufüllen (Abb. 3). Ähnliche Ergebnisse erzielten in späteren Jahren auch verschiedene andere Autoren und konnten damit von NEERGAARDS Versuche bestätigen (71, 109, 134, 135, 165).

Alle diese Versuche demonstrieren, daß nur das Vorhandensein einer Substanz an der Luft - Gewebe - Grenze, welche die Oberflächenspannung vermindern kann, der Lunge die Fähigkeit verleiht, bei der Exspiration ein Restvolumen an Luft aufrechterhalten zu können.

Bei histologischen Untersuchungen fand MACKLIN (106) 1954 eine muköse Substanz, welche die Alveolen auskleidete. Seine Vermutung, daß diese Schicht für die Alveolarstabilität bei niedrigen Drucken verantwortlich sein könnte, wurde in den folgenden Jahren auch von PATTLE (129, 130) ausgesprochen. Er fand eine ungewöhnliche Stabilität bei den Blasen eines Lungenödemschaumes einer Säugerlunge und nahm an, daß jene Substanz, die diese Stabilität bewirkte, eigentlich von der die Alveolen auskleidenden Schicht stammen müsse. Diese Verbindung besitze die Eigenschaft, die Oberflächenspannung auf einer gewissen Schwelle halten zu können, welche einen Kollaps der Alveolen während der Exspiration verhindert.

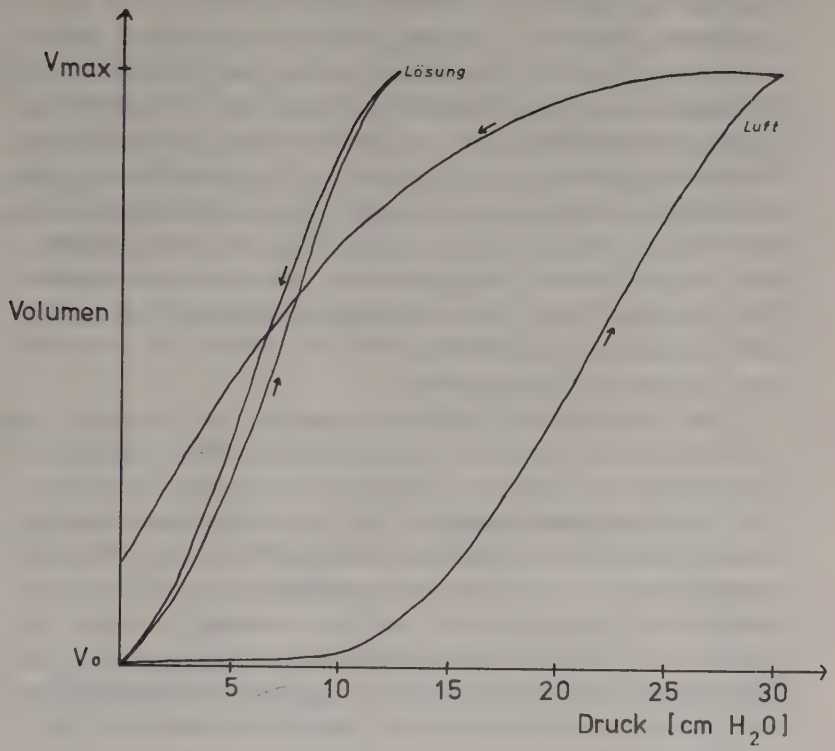


Abb. 3: Druck - Volumen - Diagramm der Lunge, einmal mit Luft, einmal mit einer Gummi-arabicum - - Lösung gefüllt

Dies wurde 1957 bestätigt, als CLEMENTS (33) über eine Substanz in Kochsalzspülungen der Lunge berichtete. Daß diese Substanz eine oberflächenspannungsvermindernde Wirkung besitzen muß, demonstrierte er mit einer modifizierten WILHELMY - Waage. Er komprimierte und expandierte den Extraktfilm, wobei sich eine Hystereseschleife ergab. Besonders signifikant aber war eine niedrige Oberflächenspannung bei der Kompression. Durch dieses Phänomen angeregt, verglich er die Kompression auf der WILHELMY - Waage mit der tatsächlichen Kompression des Oberflächenfilmes in der Alveole bei der Exspiration und schloß daraus, daß gemäß dem Laplace'schen Gesetz die alveoläre Oberflächenspannung besonders bei geringem Lungenvolumen niedrig sein muß, damit ein alveolärer Kollaps vermieden wird.

Wie wichtig der Surfactant gerade bei Störungen der Atemfunktion beim Neugeborenen ist, darüber berichteten 1959 AVERY und MEAD (5). Bei Untersuchungen an Lungen von frühgeborenen Kindern, die an einem Atemnotsyndrom verstarben, fanden sie eine bedeutend größere Oberflächenspannung (= niedrige Oberflächenaktivität) als in Lungen von reifen Kindern und Erwachsenen, die aus irgendwelchen Gründen verstorben waren. Dies zeigte, daß bei Kindern mit Atemnotsyndrom die Lungen unfähig sind, für ihre alveoläre Stabilität genügend Surfactant zu synthetisieren (35). Darauf deuten auch die anormalen Druck - Volumen - Diagramme hin, welche bei Kindern mit Atemnotsyndrom erstellt wurden (70, 72). In diesem Zusammenhang ist außerdem interessant, daß die fetale Surfactantsynthese weitgehend mit dem Fortschreiten der Entwicklung zu korrelieren scheint und somit in den meisten Fällen ein Atemnotsyndrom als Ergebnis einer Unreife des Surfactantsystems unter dem Aspekt eines Mangels an nötiger fetaler Entwicklung zu sehen ist (21, 53, 57, 58, 59, 60, 63, 113, 143, 163).

2. Zusammensetzung und Wirkung

In der Frage der Zusammensetzung des Lungensurfactant fanden KLAUS und CLEMENTS, welche als Erste auf die Beziehungen zwischen der Alveolenfunktion und den Phospholipiden hingewiesen haben, daß das Dipalmitoyllezithin (Abb. 4) die wichtigste und quantitativ größte oberflächenaktive Fraktion des Surfactant darstellt; unter den übrigen noch enthaltenen Phospholipiden besitzt das Sphingomyelin ebenfalls eine signifikante Wirkung in der Verminderung der Oberflächenspannung (33, 34, 87).

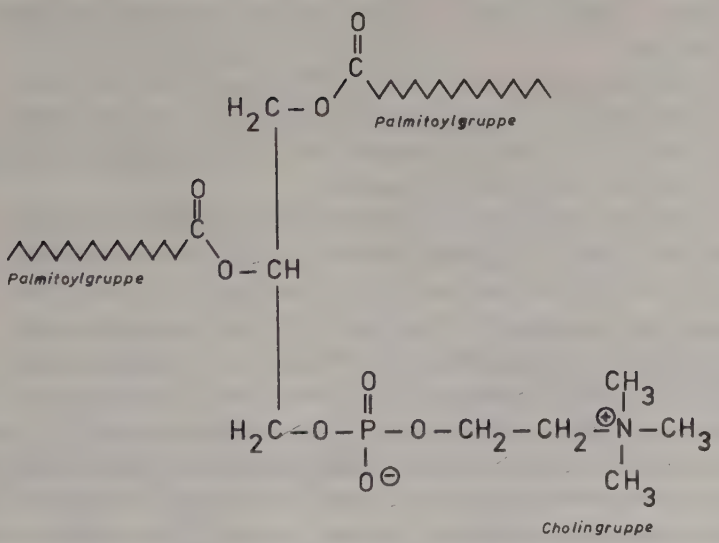


Abb. 4: Dipalmitoyllezithin

Die Lipide bestehen aus natürlich vorkommenden organischen Substanzen, die mit Hilfe nichtpolarer Lösungsmittel aus den Zellen extrahiert werden können. In dieser Gruppe interessieren vor allem zwei Fraktionen, nämlich die Fettsäuren und die Phospholipide.

Die Fettsäuren sind organische Säuren mit einer unterschiedlich langen Kohlenwasserstoffkette und einer terminalen Carboxylgruppe. Sie sind ein wichtiger Bestandteil anderer Lipide, wie z. B. der Glycerinphosphatide und der Sphingolipide. Durch diese Eigenschaft ist die Struktur ihrer Kohlenwasserstoffkette äußerst wichtig. In den meisten Organen sind die Fettsäuren nämlich vorwiegend ungesättigt. Eine Ausnahme davon bietet die Lunge, in der nur gesättigte Fettsäuren, vor allem die Palmitinsäure, in größeren Mengen auftreten.

Die Phospholipide kann man in Derivate der Phosphatidsäure (Abb. 5) und in Derivate des Sphingosins (Abb. 6) einteilen.

Phospholipide sind wichtige Bestandteile der Zellmembran und der Membran der zytoplasmatischen Organellen, wie z. B. der Mitochondrien. In der Lunge reduzieren sie die Oberflächenspannung.

Die Sphingolipide sind ebenfalls Hauptbestandteile von Membranen; in großen Mengen kommen sie vor allem im Gehirn und im Nervengewebe vor. Das wichtigste in der Lunge auftretende Sphingolipid ist das Sphingomyelin (Abb. 7). Es ist zusammengesetzt aus dem Sphingosin, einer langkettigen Fettsäure, sowie der Phosphorsäure und dem Cholin. Während die Glycerinphosphatide mit den Fettsäuren verestert sind, zeigt sich beim Sphingomyelin eine Säureamidbindung. Die gewöhnlich vorherrschende Fettsäure des Sphingomyelins in der Lunge ist die Palmitinsäure. Dadurch besitzt das Sphingomyelin eine dem Dipalmitoyllezithin ähnliche Struktur und ist ebenfalls oberflächenaktiv.

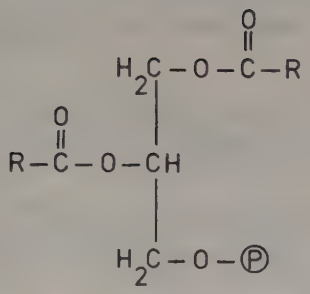


Abb. 5: Phosphatidsäure

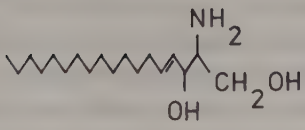


Abb. 6: Sphingosin

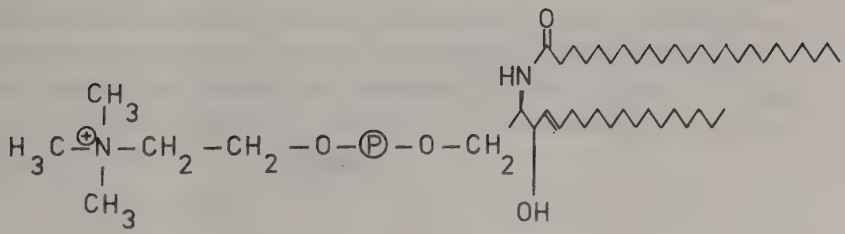


Abb. 7: Sphingomyelin

Der Surfactant in der Lunge besteht also zum größten Teil aus dem Phospholipid Lezithin (57, 87, 114, 166). Die Substanz zeigt in der Lunge zwei sehr wichtige Wirkungen:

a. Sie reduziert die Oberflächenspannung; damit ist nur ein geringer Luftdruck notwendig, um die Alveolen offenzuhalten.
b. Sie erhält die alveoläre Stabilität, indem sie die Oberflächenspannung der jeweiligen Alveolengröße anpaßt (13, 22, 63, 114).

Diese beiden wichtigen Eigenschaften des Surfactant beruhen vor allem auf seiner chemischen Struktur. Da das Lezithinmolekül (Abb. 4) sowohl eine hydrophile Cholingruppe als auch zwei hydrophobe Seitenketten mit gesättigten Fettsäuren besitzt, kann es sich an der Alveoleninnenseite dergestalt ausrichten, daß der aus den Fettsäuren gebildete Film hochkomprimierbar ist. Allerdings muß eingeschränkt werden, daß nicht das gesamte Lezithin, das man aus dem Lungengewebe extrahieren kann, oberflächenaktiv ist. Es hat sich nämlich gezeigt, daß oberflächenaktives Lezithin in eiskaltem Azeton präzipitiert, während die nichtaktive Fraktion gelöst wird (62).

3. Phospholipidbiosynthese

3.1. Lezithin

Da sich viele Arten in ihrer Gestationsdauer und oft sogar auch in der Zusammensetzung des oberflächenaktiven Lezithins unterscheiden, ist es sehr schwierig, in Bezug auf den Menschen etwas über die fetale Synthese des Surfactant auszusagen (9, 36, 37). GLUCK untersuchte die de novo - Synthese von Lezithin bei fetalen Kaninchen mit Hilfe von radioaktiv markierten Vorstufen (58). FARRELL nahm zu den selben Untersuchungen noch Rhesusaffen hinzu (50). Ihren Ergebnissen zufolge wird Lezithin in der fetalen Säugerlunge - und vermutlich in der gleichen Weise beim Menschen - auf zwei verschiedenen Synthesewegen produziert:

SYNTHESEWEG 1 (= Cholinphosphotransferase - Weg, Abb. 8):

Cholin wird durch das Enzym Cholinkinase unter gleichzeitiger Umwandlung von ATP zu ADP zu Cholinphosphat phosphoryliert. Durch die Reaktion von Cholinphosphat mit Cytidintriphosphat, die durch Cytidyltransferase katalysiert wird, entsteht Cytidindiphosphatcholin. Der Phosphatcholinrest des Cytidindiphosphatcholins wird nun mit Hilfe des Enzyms Cholinphosphotransferase auf das D - α, ß - Diglycerid übertragen, welches aus Dihydroxyacetonphosphorsäure über die Zwischenstufen L - α- Glycerinphosphorsäure und Phosphatidsäure entstanden ist. Es resultiert daraus ein Phosphatidylcholin mit α- palmitoyl/ß - palmitoyl - Fettsäureseitenketten (= Dipalmitoyllezithin).

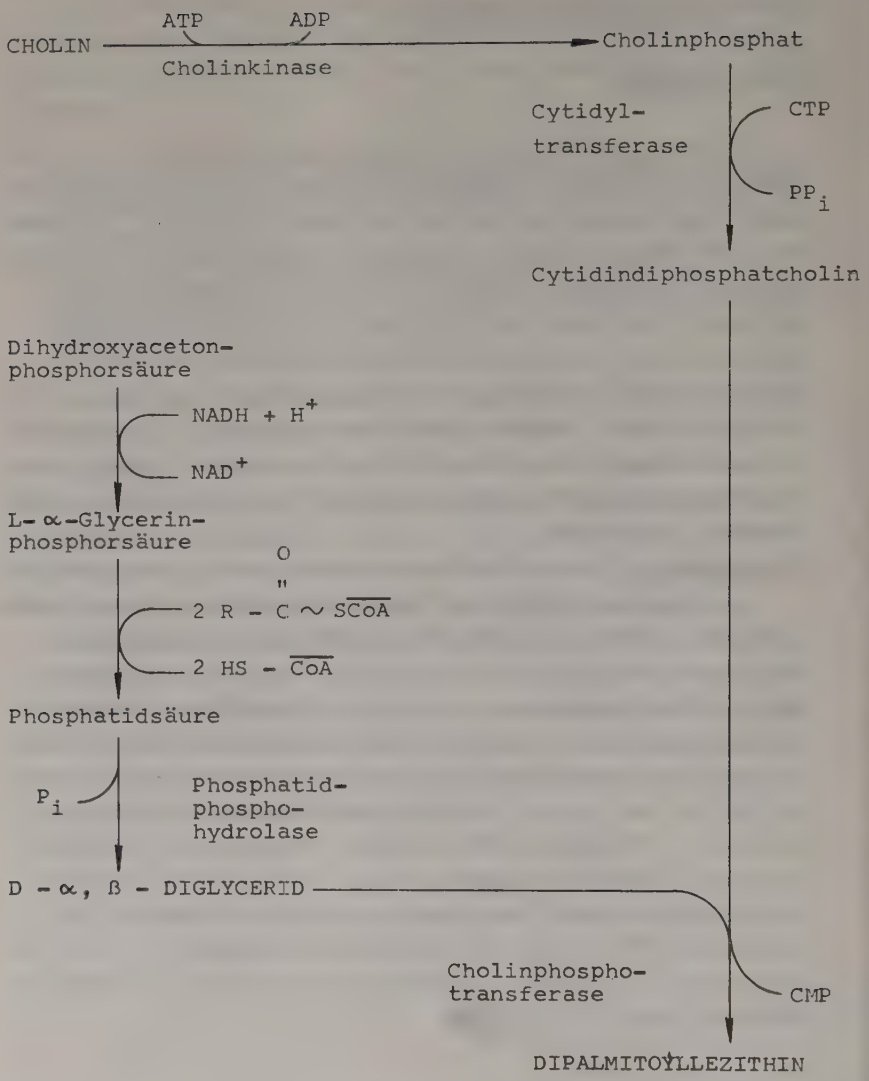


Abb. 8: Syntheseweg 1 (= Cholinphosphotransferase-Weg)

SYNTHESEWEG 2 (= Phosphatidylmethyltransferase-Weg, Abb. 9):

Phosphatidyläthanolamin, dessen Ausgangspunkt ebenfalls bei der Phosphatidsäure liegt, kann durch die schrittweise Anlagerung von drei Methylgruppen, welche das S - Adenosyl-Methionin liefert, über die Zwischenstufen Phosphatidyl-mono- und -dimethyläthanolamin in Phosphatidylcholin umgewandelt werden. Diese Reaktion, die unter der enzymatischen Katalyse der Phosphatidylmethyltransferase abläuft, ergibt ein Lezithin mit α- palmitoyl/ß- myristoyl - Fettsäureseitenketten (= Palmitoylmyristoyllezithin).

Außer diesen beiden Synthesewegen wurde noch die Möglichkeit der Lezithinproduktion durch eine Re - Acylierung des Lysolezithins vorgeschlagen (149). Durch eine Transacylase, welche den Austausch von Fettsäuren zwischen den einzelnen Molekülen katalysiert, kann die Acylzusammensetzung des Lezithins verändert werden. Verschiedene Autoren vermuteten dabei, daß diese Transacylierung der Lezithinfettsäureester schneller abläuft als die de novo - Synthese von Lezithin (8, 97, 155). Doch trotz dieser Vermutungen gilt es, die Beziehung zur Synthese eines oberflächenaktiven Lecithins noch zu beweisen.

Wie bereits oben ausgeführt, wird über die Cholinphosphotransferase - Reaktion (= 1. Syntheseweg) ein Lezithin mit einem Palmitinsäureester, über den Phosphatidylmethyltransferaseweg (= 2. Syntheseweg) ein Lezithin mit einem Myristinsäureester am ß-Kohlenstoffatom synthetisiert. Dabei ist das Dipalmitoyllezithin des 1. Syntheseweges weitaus stabiler als das Palmitoylmyristoyllezithin. Obwohl beide Lezithine die Eigenschaft besitzen, die Oberflächenspannung vermindern bzw. verändern zu können, zeigt sich, daß das Dipalmitoyllezithin neben seiner größeren Stabilität auch eine größere Oberflächenaktivität und eine länger anhaltende Wirkung aufweist (60).

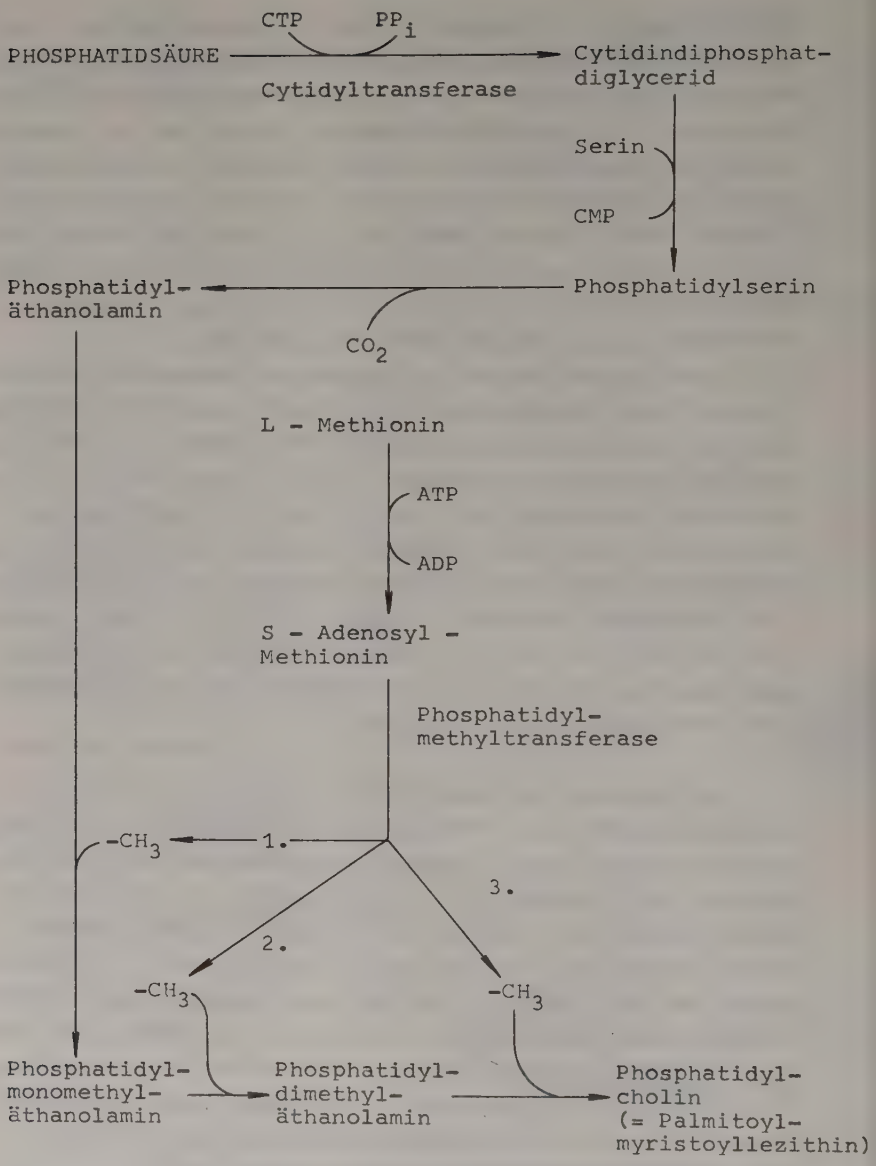


Abb. 9: Syntheseweg 2 (= Phosphatidylmethyltransferase-Weg)

Man kann nun den jeweiligen Anteil einer der beiden Synthesewege zu verschiedenen Gestationszeitpunkten bestimmen, indem man die veresterten Fettsäuren des Lezithins sowie die anfallenden Zwischenprodukte analysiert (57, 59-63, 65, 70, 72). Dabei deutet das Vorhandensein von Phosphatidyldimethyläthanolamin und Palmitoylmyristoyllezithin vorwiegend auf eine Synthese über den 2. Weg, das Fehlen der beiden hingegen auf die Aktivität des 1. Syntheseweges hin (60).

Während der normalen Entwicklung der fetalen Lunge wird oberflächenaktives Lezithin über beide Synthesewege bereitgestellt. Bis etwa zur 22. Schwangerschaftswoche findet man in der fetalen menschlichen Lunge geringe Mengen an Dipalmitoyllezithin. Ab diesem Zeitpunkt wird der Syntheseweg 2 aktiviert; auf diese Weise wird etwa bis zur 35. Schwangerschaftswoche vorwiegend Palmitoylmyristoyllezithin gebildet. Erst ab der 36. Schwangerschaftswoche beginnt die terminale Phase und der 1. Syntheseweg gewinnt an Bedeutung, obwohl zu dieser Zeit auch noch über den 2. Weg Lezithin produziert wird (58, 113, 163).

Bei verschiedenen Tieren, z. B. den Kaninchen, wird der 2. Syntheseweg praktisch erst einige Zeit nach der Geburt aktiviert. Werden diese Tiere geboren, bevor noch der 1. Syntheseweg anläuft, so sterben sie unweigerlich an einer Ateminsuffizienz.

Da der Mensch über den Syntheseweg 2 schon lange Lezithin produziert, bevor Syntheseweg 1 aktiviert wird, gelingt es vielen Frühgeburten trotz eines geringer wirksamen Surfactant und einer herabgesetzten pulmonalen Stabilität zu überleben (62).

3.2. Sphingomyelin

Das Lungengewebe ist reich an Sphingomyelin; über seinen Metabolismus in der Lunge ist jedoch bisher wenig bekannt. Die meisten Autoren glauben, daß die Synthese des Sphingomyelins in der Lunge dieselbe sei wie die in anderen bereits untersuchten Geweben (57, 87, 112):

CDP - Cholin + Ceramid ⟶ Sphingomyelin + CMP

Die Zusammensetzung des Sphingomyelins wurde bereits auf Seite 16 behandelt.

4. Produktionsstätte des Surfactant

Ohne Zweifel werden heute die Epithelzellen vom Typ II der Alveolen als die Stätte der Surfactantsynthese und -sekretion angesehen, nachdem bereits 1962 KLAUS (88) seine Vermutungen darüber zum Ausdruck brachte (6, 10, 24, 25, 46, 55, 59, 114, 144, 145). In Tierversuchen wurde entdeckt, daß diese Zellen neben den normalen Organellen, z. B. Mitochondrien, endoplasmatischem Retikulum und Golgiapparat, auch noch zytoplasmatische Einschlußkörperchen aufweisen, welche osmiophil sind und vorwiegend Phospholipide enthalten (86). Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Alveolen fand man, daß die Membran, die die Einschlußkörperchen umgibt, einheitlich ist; verschmilzt diese mit der Zellmembran, so erfolgt eine Sekretion des Körpercheninhalts in den Alveolarraum (10, 86).

Des weiteren konnte festgestellt werden, daß sich die Reifung dieser Alveolarzellen vom Typ II mit dem Entwicklungszeitplan des Surfactant deckt. Beim menschlichen Feten fand man erste osmiophile Einschlußkörper-

chen in Übereinstimmung mit dem erstmaligen Auftritt des Lungensurfactant zwischen der 22. und 26. Schwangerschaftswoche (29).

Bei Fehlen des Surfactant in den Alveolen, z. B. beim Atemnotsyndrom, lassen sich in den Zellen vom Typ II wenige oder keine osmiophilen Einschlußkörperchen nachweisen (6, 20, 55).

5. Einflüsse auf die Surfactantsynthese

Von besonderem Interesse sind die Einflüsse von schädigenden Noxen auf die fetale Surfactantsynthese, vor allem auf diejenige des Lezithins. Wie bereits bei der Pathogenese des Atemnotsyndroms aufgezeigt (s. S. 6), sind Unreife, Hypoxie und Azidose wichtige prädisponierende Faktoren, die den normalen Ablauf der Synthese beeinträchtigen können bzw. bereits gebildeten Surfactant wieder inaktivieren.

Bei Kindern, die ein Atemnotsyndrom entwickeln, verringern sich das Phosphatidyldimethyläthanolamin sowie das Palmitoylmyristoyllezithin allmählich und verschwinden dann gänzlich; es ist zwar noch das Dipalmitoyllezithin vorhanden, aber nur in so geringen Mengen, wie sie sonst nur bei Frühgeburten erwartet werden. In den meisten Fällen kann bei diesen Kindern sogar nachgewiesen werden, daß sie präpartal bereits eine intrauterine Azidose oder eine Hypoxie durchgemacht hatten (60).

Untersuchungen an Neugeborenen zeigten, daß z. B. eine Hypothermie oder ein abfallender arterieller pH ein Absinken des Lezithins des 2. Syntheseweges sowie seiner Vorstufen bewirken. Ein merklicher Einfluß auf den Syntheseweg 1 konnte dagegen nicht festgestellt

werden (58, 70). CHEEK betonte 1963 in seiner Theorie die verminderte Lungendurchblutung als Folge einer Katecholaminantwort bei einer Hypothermie (31). Dies würde bedeuten, daß die Lezithinproduktion sinkt, da der weniger stabile 2. Syntheseweg dadurch gehemmt würde. Andererseits könnte es aber auch möglich sein, daß die auftretenden Katecholamine direkt in den Methylierungsvorgang eingreifen, indem sie mit den Methylgruppen konkurrieren.

Das frühgeborene Kind produziert von vorneherein weniger Lungensurfactant, als zur Aufrechterhaltung der Alveolarstabilität seiner Lungen nötig wäre. Zwar sind bereits ab der 22. Schwangerschaftswoche zum Teil gerade ausreichende Mengen an Palmitoylmyristoyllezithin in der Lunge vorhanden, um dann einem frühgeborenen Kind die pulmonale Adaptation extrauterin zu ermöglichen, bevor noch das wirkungsvollere Dipalmitoyllezithin produziert wird, doch ist dieses Palmitoylmyristoyllezithin, wie schon angezeigt, sehr störanfällig (Abb. 10; 60, 62, 65).

Ein weiterer entscheidender Faktor in der Synthese des Surfactant, der zu einem Atemnotsyndrom führt, kann eine Sektio sein. In verschiedenen Untersuchungen fand man ein gehäuftes Auftreten eines Atemnotsyndroms bei Frühgeburten mit Sektio gegenüber einer vaginalen Entbindung. Dabei stellte sich zugleich heraus, daß die Häufigkeit eines Atemnotsyndroms mit fortschreitendem Gestationsalter stetig abnimmt. Demnach sind Kinder mit einem geringen Gestationsalter häufiger dazu prädestiniert, nach einer Sektio ein Atemnotsyndrom zu entwikkeln. Nach der 37. Schwangerschaftswoche tritt ein Atemnotsyndrom, wenn überhaupt noch, sehr selten auf, was auf eine enge Beziehung mit der zu diesem Zeitpunkt stattfindenden Aktivierung des 1. Syntheseweges hindeutet (158, 159).

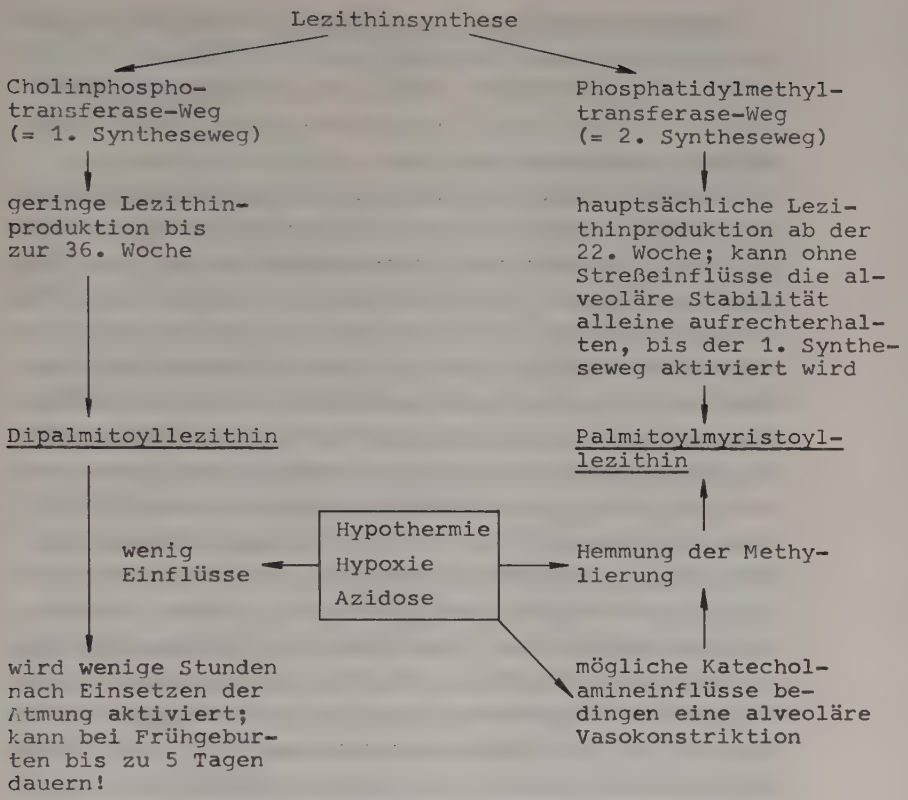


Abb. 10: Zeitplan der beiden Lezithinsynthesewege und ihr Verhalten bei störenden Einflüssen (nach GLUCK)

In Übereinstimmung dazu fand GABERT, daß es praktisch keinen signifikanten Anstieg in der Häufigkeit des Auftretens eines Atemnotsyndroms nach einer Sektio gibt, wenn erst einmal der 1. Syntheseweg seine Lezithinproduktion aufgenommen hat (54).

Schwierig aber wird die Beurteilung des Reifezustandes der fetalen Lunge erst, wenn bei einer Graviden die Schwangerschaft durch verschiedene fetale oder mütterliche Störungen kompliziert wird. Untersuchungen haben gezeigt, daß z. B. Schwangerschaftstoxikosen, chronische Hypertension, Sichelzellanämie, manifester Diabetes mellitus, Plazentainsuffizienz und vorzeitiger Blasensprung zu einer beschleunigten Lungenreifung führen können, wobei der Zustand einer "reifen" Lunge bereits vor der 33. Schwangerschaftswoche erreicht wird (47, 60, 66, 116, 137, 140). Interessant ist auch die Beobachtung, daß während der Wehen die Lezithinkonzentration signifikant höher ist als bei Frauen gleichen Gestationsalters ohne Wehen (28, 40). Andererseits gibt es Komplikationen, wie z. B. Rhesus - Inkompatibilität, Anencephalie, Toxoplasmose und leichter Diabetes mellitus, welche die Surfactantsynthese negativ beeinflussen und damit den Zeitpunkt der Lungenreife über die 36. Schwangerschaftswoche hinausschieben können (64, 116, 133). Diese widersprüchlichen Ergebnisse sollen jedoch nur mit Vorsicht auf die Praxis übertragen werden.

III. Lungenreifebestimmung durch Fruchtwasseranalyse

1. Grundlagen

Während der intrauterinen Entwicklung arbeitet die fetale Lunge als sekretorisches Organ und ist mit Flüssigkeit ausgefüllt (1, 138, 143, 148). Diese Flüssigkeit, die auch den Surfactant enthält (143), stammt nicht aus dem Fruchtwasser (63), sondern wird von der Lunge selbst produziert. Über den Nasopharynx ist eine Verbindung vorhanden, die eine Vermischung der Lungenflüssigkeit mit dem Fruchtwasser erlaubt (1, 14, 15, 39, 66, 67, 127, 148). GLUCK bewies, daß das oberflächenaktive Lezithin, das in der Lungenflüssigkeit vorhanden ist, mengenmäßig mit demjenigen, das die Alveolen auskleidet, identisch ist (60). Da aber die fetale Lunge zur Zusammensetzung des Fruchtwassers beiträgt, indem sie eine Quelle einiger seiner Bestandteile, wie z. B. der Phospholipide, darstellt (69, 142), ergibt die Bestimmung des Gehaltes an oberflächenaktivem Lezithin im Fruchtwasser einen genauen Grad der fetalen Lungenreife (137). Eine solche Analyse dient aber nicht nur dazu, um den normalen Ablauf der fetalen Lungenreifung in utero verfolgen zu können, sondern vielmehr noch der Möglichkeit, daraus mit einer bestimmten Sicherheit ein sich postpartal ausbildendes Atemnotsyndrom vorhersagen zu können (11, 19, 47, 60, 62, 63, 64, 99).

In den letzten Jahren wurden die Methoden zur pränatalen Lungenreifebestimmung vervollkommnet (11, 47, 62, 64, 99).

2. Methoden

Die Methoden zur Bestimmung der pränatalen Lungenreife im Fruchtwasser lassen sich in zwei verschiedene Gruppen einteilen:

a. die chemischen Methoden, durch die die oberflächenaktiven Phospholipide im Fruchtwasser bestimmt werden und

b. die physikalischen Methoden, die die Oberflächenaktivität der Phospholipide im Fruchtwasser messen.

Das Fruchtwasser zu diesen Bestimmungen wird nahezu ausschließlich durch eine transabdominelle Amniocentese gewonnen. Um aus dem Fruchtwasser reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, darf dieses nicht durch Blut oder Mekonium kontaminiert sein und muß, falls keine sofortige Analyse erfolgt, möglichst bald zentrifugiert und bei etwa $-18^{o}C$ tiefgefroren werden.

2.1. Die L/S - Ratio

Die in der Klinik heute gebräuchlichste und in ihrer diagnostischen Aussagekraft am meisten versprechende Methode zur Ermittlung der L/S - Ratio hat 1971 GLUCK erstellt (12, 44). Danach werden die Phospholipide aus dem Fruchtwasser extrahiert, mit Azeton präzipitiert und anschließend dünnschichtchromatographisch aufgetrennt. Die relative Dichte der sich daraus ergebenden Lezithin- sowie Sphingomyelinflecken wird mit Hilfe eines Densitometers bestimmt. Unter der Bezeichnung "L/S - Ratio" wird das Verhältnis dieser beiden Substanzen in Beziehung zum Reifegrad der Lunge gebracht (62). Diese Methode wurde in den letzten Jahren in ver-

schiedenen einzelnen Schritten abgeändert (z. B. 3, 18, 49, 74, 79, 83, 115, 117, 151, 153, 162, 164, 167).

Zu Beginn der Gravidität liegt die Konzentration des Sphingomyelins etwas über derjenigen des Lezithins. Um die 30. Schwangerschaftswoche beginnt die Lezithinkonzentration langsam anzusteigen; um die 35. Schwangerschaftswoche kann dann ein steiler Anstieg der Lezithinkonzentration bis etwa zum doppelten Wert der Sphingomyelinkonzentration festgestellt werden, während letztere langsam abfällt (Abb. 11).

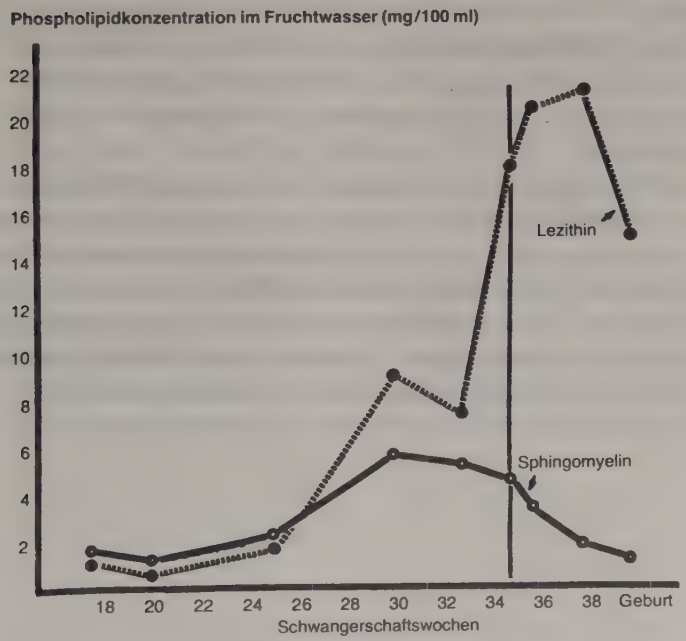


Abb. 11: Mittlere Konzentration von Lezithin und Sphingomyelin im Fruchtwasser im Verlauf der Gestation. Der akute Anstieg der Lezithinkonzentration in der 35. Schwangerschaftswoche weist auf die Reife der fetalen Lunge hin.
Aus: Gluck L. et al.: Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 440-445 (1971)

Dieser plötzliche Anstieg des Lezithins ist identisch mit der zu dieser Zeit stattfindenden Aktivierung des 1. Syntheseweges und bedeutet biochemisch gesehen eine "reife" Lunge (23, 62, 63, 64, 68, 124, 152, 164).

Ist die L/S - Ratio erst einmal soweit angestiegen, daß Werte von zwei oder mehr erreicht werden, so bestehen nach übereinstimmender Meinung keine Zweifel mehr darüber, daß damit der Prozeß der Lungenreifung soweit fortgeschritten ist, daß aller Wahrscheinlichkeit nach die Möglichkeit eines sich ausbildenden Atemnotsyndroms nicht mehr gegeben ist (18, 23, 47, 62, 64, 76, 99, 110, 133, 154); es sei denn, es entwickelt sich im weiteren Schwangerschaftsverlauf bzw. sub partu eine Hypoxie.

Trotz der unterschiedlichen Methoden finden alle Autoren einen Rückgang der Häufigkeit eines Atemnotsyndroms bei einem gleichzeitigen Ansteigen der L/S - Ratio (150).

Bei neueren Untersuchungen ist entdeckt worden, daß die L/S - Ratio nicht nur im Fruchtwasser, sondern auch im abgesaugten Magensaft des Neugeborenen bestimmt werden kann (4, 107, 108). Diese Methode ist sehr gut dazu geeignet, eine Korrelation zwischen prä- und postnatalen L/S - Ratiowerten herstellen zu können. Exakte Ergebnisse dieser Studien liegen zur Zeit noch nicht vor.

2.2. Die Lezithinkonzentration

Diese wahrscheinlich präziseste und zuverlässigste Methode befaßt sich mit der Messung des tatsächlichen Lezithingehaltes des Fruchtwassers (11, 94, 95, 124). Ähnlich der Methode von GLUCK trennte NELSON Lezithin und Sphingomyelin dünnschichtchromatographisch auf und errechnete die Lezithinkonzentration durch Messung des Phosphorgehaltes (124, 125). Dabei fand er, daß eine Lezithinkonzentration über 0,1 mg% (ausgedrückt in mg% Lezithinphosphor!!) eine reife fetale Lunge andeutet.

BHAGWANANI bestimmte neben dem Lezithingehalt des Fruchtwassers im Verlauf der Schwangerschaft auch noch die Gesamtphospholipide. Diese Werte jedoch unterlagen einem großen Streubereich und konnten nicht zur pränatalen Diagnose eines Atemnotsyndroms herangezogen werden. Seine Resultate ergaben, daß bei einer Lezithinkonzentration von weniger als 3,5 mg% mit größter Sicherheit ein Kind mit einem sich ausbildenden Atemnotsyndrom zu erwarten ist (11).

Die Methode der Lezithinkonzentrationsbestimmung bringt jedoch erhebliche Nachteile, wie z. B. einen hohen Zeitaufwand und eine nicht ganz einfache Handhabung, mit sich. Deshalb wird trotz der großen Genauigkeit diese Methode an den Kliniken kaum durchgeführt.

2.3. Schaumtest nach CLEMENTS

Als Alternative zu den chemischen Methoden beschreibt CLEMENTS als physikalische Methode einen relativ einfachen Test zur Bestimmung der fetalen Lungenreife (38). Dieser Test beruht auf der Fähigkeit des im Fruchtwasser enthaltenen Surfactant, mit Äthanol einen stabilen Schaum zu bilden. Bei ausreichend vorhandenem Surfactant bildet sich nach Aufschütteln des Fruchtwassers mit Äthanol ein vollständiger Bläschenring im Reagenzglas, der, um als positives Ergebnis gewertet werden zu können, länger als 15 Minuten stabil bleiben muß. In der klinischen Routine ist jedoch eine Kombination mit einer chemischen Methode angezeigt; hierbei soll der Schaumtest nach CLEMENTS lediglich als Vorkontrolle dienen (27).

2.4. WILHELMY - Waage

Als weitere physikalische Methode hat sich die dynamische Messung der Oberflächenspannung des Fruchtwassers mit Hilfe der WILHELMY - Waage bewährt. Bei dieser bereits 1958 von AGOSTINI am Fruchtwasser von Säugetieren und 1967 von SCARPELLI erstmals am Fruchtwasser gravider Frauen entwickelten Methode wird die Oberfläche des Fruchtwassers in einem Trog zwischen 20% und 100% ihrer Ausgangsfläche variiert und die Änderung der Oberflächenspannung dabei mittels eines XY - Schreibers in Form eines Flächen - Oberflächenspannungs - Diagrammes (FOD) aufgezeichnet (2, 143). Das Verfahren, bei dem SCARPELLI nur Fruchtwasser von Schwangeren am Termin untersuchte, wurde inzwischen

mehrfach modifiziert und erlaubt jetzt auch Messungen der Oberflächenspannung des Fruchtwassers zu verschiedenen Gestationszeitpunkten (100, 119, 156).

In der Kombination mit der Bestimmung der L/S - Ratio im Fruchtwasser stellt dieses Verfahren eine wertvolle Hilfe in der Diagnostik der Lungenreife dar.

IV. Pharmakologische Induktion der fetalen Lungenreifung

Aus den in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnissen über die Beziehungen, die zwischen der Konzentration oberflächenaktiver Phospholipide im Fruchtwasser während des Schwangerschaftsverlaufes auf der einen und der Lungenreifung auf der anderen Seite bestehen, haben sich in Bezug auf die Prävention eines sich ausbildenden Atemnotsyndroms zwei verschiedene Möglichkeiten sowie deren Kombination für die Klinik ergeben:

a. Ein Hinauszögern einer drohenden Frühgeburt durch eine Langzeittokolyse bis zur Ausreifung des Surfactant in der fetalen Lunge,

b. eine Applikation von Pharmaka, die eine vorzeitige Ausreifung des Surfactant in der fetalen Lunge bewirken und

c. die Kombination beider Methoden.

Am einfachsten wäre es, die Frühgeburtenhäufigkeit und die damit verbundene hohe perinatale Letalität zu senken, indem die Geburt bis zu dem Zeitpunkt hinausgezögert wird, bis die fetale Lunge vollständig reif ist. Während aber bei normalen Schwangerschaften mit vorzeitigem Wehenbeginn noch mit Hilfe von Betamimetika eine Tokolyse unter tokographischer Kontrolle (169) durchgeführt werden kann, muß bei einigen Risikoschwangerschaften, wie z. B. manifestem Diabetes mellitus, Rhesus - Inkompatibilität, EPH - Gestose oder Plazentainsuffizienz, die Schwangerschaft häufig aus mütterlicher oder kindlicher Indikation vorzeitig beendet werden. Die Entscheidung jedoch, ein Kind unter Umständen lange vor dem Termin zu entbinden, ist für die Geburtshelfer angesichts des vermehrten Auftretens eines Atemnotsyndroms bei Frühgeburten immer problematisch.

Daher lag es nahe, alternativ nach Pharmaka zu suchen, welche, pränatal der Mutter appliziert, eine vermehrte Synthese und/oder eine vermehrte Freisetzung des pulmonalen Surfactant bereits vor der 35. Schwangerschaftswoche induzieren können.

1. Thyroxin

Im Verlaufe der Gestation wurde zeitlich mit der Aktivierung der Lezithinsynthese ein Anstieg der fetalen Thyroxinkonzentration gefunden (51, 52). Da das Thyroxin eine bedeutende Rolle im Lipidstoffwechsel spielt, wird an eine mögliche Beteiligung des Thyroxins an der Lezithinsynthese geglaubt. Diese Vermutung wird durch das häufige Auftreten einer Hypothyreose bei Kindern mit einem Atemnotsyndrom bekräftigt. ENGEL charakterisiert deshalb eine intakte fetale Schilddrüse als conditio sine qua non für eine normal ablaufende Lungenreifung (42).

In Tierversuchen mit Kaninchen und Ratten zeigte sich nach einer intraamnialen, nicht jedoch bei einer intramuskulären Applikation von Thyroxin ein signifikanter Anstieg der Oberflächenaktivität und des Surfactant sowie der Zahl der osmiophilen Granula in der fetalen Lunge (136, 168). Beim Menschen sind bisher noch keine kontrollierten Versuche beschrieben worden. Es konnte lediglich bewiesen werden, daß die Plazenta während der Schwangerschaft für Thyroxin beinahe impermeabel (121), am Termin nur zögernd passierbar ist (73). Das würde bedeuten, daß für eine mögliche Behandlung nur die intraamniale Applikationsform in Frage käme.

2. Corticosteroide

Die Beobachtung, daß Kinder mit einem Atemnotsyndrom eine reduzierte Anzahl von Nebennierenrindenzellen und Neugeborene mit Anencephalie, die nur eine schmale oder überhaupt keine Nebennierenrindenzone besitzen, eine verringerte Anzahl von osmiophilen Einschlußkörperchen in den Pneumozyten vom Typ II aufweisen, führte zu der Vermutung, daß ein Mangel an Corticosteroiden einen kausalen Faktor in der Entwicklung eines Atemnotsyndroms darstellen könne (123). Später jedoch wurde entdeckt, daß bei Kindern mit einem Atemnotsyndrom die Corticosteroidkonzentration im Plasma signifikant erhöht ist (7, 89, 139). In diesem Falle würde also bei einem Atemnotsyndrom kein Mangel an Corticosteroiden vorhanden sein. Das wiederum schließt die Möglichkeit einer vorzeitigen Lungenreifung durch Corticosteroidapplikation nicht aus, da der Anstieg der Konzentration bei einem Atemnotsyndrom als Antwort einer gesteigerten Nebennierenrindentätigkeit zu werten ist und sich erst zeigt, wenn ein Atemnotsyndrom sich ausbildet oder sich bereits manifestiert hat.

Bereits 1968 glaubte BUCKINGHAM an die Möglichkeit einer Enzyminduktion in der fetalen Lunge von Kaninchen durch Steroide (26). In den darauffolgenden Jahren bekräftigten viele Forscher bei Tierversuchen diese Hypothese; alle fanden nach einer Corticosteroidapplikation ein vorzeitiges, vermehrtes Auftreten von osmiophilen Granula, eine frühzeitige Freisetzung von Surfactant und eine größere Überlebensrate als bei unbehandelten Kontrolltieren (6, 45, 90, 91, 101, 102, 118, 162).

Über die klinische Anwendung der Corticosteroide legten 1972 LIGGINS und HOWIE als Erste ihre Ergebnisse vor. Sie dokumentierten einen statistisch signifikanten

Rückgang der Atemnotsyndromhäufigkeit bei Frühgeburten vor der 32. Schwangerschaftswoche nach intramuskulärer Applikation von Glucocorticoiden. Ebenso wie bei Tierversuchen fanden sie eine Beschleunigung der funktionellen und morphologischen Reifung der fetalen Lunge; beim Menschen jedoch ist diese Art der Prävention eines Atemnotsyndroms nur dann erfolgreich, wenn die Behandlung 24 - 48 Stunden vor der Geburt erfolgt (103, 147).

Die Therapie mit Corticosteroiden ist die zur Zeit wohl am häufigsten durchgeführte Präventivmaßnahme. In einigen Fällen von Risikoschwangerschaften, wie z. B. Diabetes mellitus, schwere EPH - Gestose, mütterlichen Infektionen, Tuberkulose, sind die Corticosteroide jedoch kontraindiziert bzw. in ihrer Anwendung noch sehr umstritten.

3. Ambroxol

Ein weiteres Pharmakon, das eine akzelerierende Wirkung in Bezug auf die Reifung des Lungensurfactant besitzt und für eine mögliche Prävention eines Atemnotsyndroms zur Verfügung steht, ist Ambroxol*, ein Abkömmling von Bisolvon^{R}.

In Tierversuchen konnte CURTI 1973 nach Applikation von Ambroxol (= Metabolit VIII von Bromhexine) eine gesteigerte Aktivität der Pneumozyten vom Typ II im Sinne einer vermehrten Produktion von oberflächenaktiven Substanzen nachweisen (43). Bei Lämmer- und Kaninchenfeten konnte nach der intraamnialen Applikation der Substanz ein deutlicher Anstieg der L/S - Ratio im Fruchtwasser

---

* Dr. K. Thomae GmbH, Biberach an der Riss

aufgezeigt werden; bei den unbehandelt gebliebenen Kontrolltieren veränderte sich die L/S - Ratio nicht (161). Ebenso kam es bei Ratten, die mit Ambroxol behandelt wurden, zu einer deutlichen Zunahme der osmiophilen Einschlußkörperchen der Alveolarzellen vom Typ II in den fetalen Lungen (126). In welcher Weise jedoch Ambroxol die fetale Lungenreifung beeinflußt, ob eine vermehrte Synthese oder eine verstärkte Freisetzung des Surfactant erfolgt, ist bisher noch ungeklärt.

Über die erstmalige klinische Anwendung von Ambroxol berichtete 1974 LORENZ. Nach 5-tägiger Applikation von je 200 mg der Substanz zwischen der 29. und 32. Schwangerschaftswoche beobachtete er einen signifikanten Anstieg sowohl der Gesamtphospholipid- und Lezithinkonzentration, als auch der L/S - Ratio. Eine unbehandelte Patientengruppe des gleichen Gestationszeitraumes zeigte dagegen keinen Anstieg. Die Häufigkeit eines Atemnotsyndroms bei Frühgeburten vor der 35. Schwangerschaftswoche war in der behandelten Gruppe fast identisch mit der Kontrollgruppe und ließ somit keinen Rückgang durch die Behandlung erkennen (105). Ähnliche Ergebnisse berichtete SCHWENZEL, der die Versuche in der selben Anordnung wie LORENZ, jedoch mit höherer Dosis, durchführte (146).

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der klinischen Anwendung von Ambroxol in einer Dosis von 5 x 800 mg und seinem Einfluß auf die L/S - Ratio im Fruchtwasser im Hinblick auf eine mögliche Prophylaxe postpartaler Atemstörungen.

C. Experimenteller Teil

I. Methodik

1. Patientengut

Von September 1974 bis einschließlich September 1976 wurden an der II. Frauenklinik der Universität München bei insgesamt 93 graviden Frauen zwischen der 28. und 39. Schwangerschaftswoche nach transabdomineller Amniocentese die L/S - Rationes im Fruchtwasser bestimmt. Die Indikationen zur Amniocentese waren z. B. drohende Frühgeburt, Rh - Inkompatibilität, EPH - Gestose und latenter oder manifester Diabetes mellitus (Tab. 1).

Tab. 1 Indikationen zur Amniozentese und Lungenreifungstherapie mit Ambroxol

Indikation	insgesamt		davon unbehandelt		davon behandelt	
	Anzahl der Patienten	Anzahl der Fruchtwasser-proben	Anzahl der Patienten	Anzahl der Fruchtwasser-proben	Anzahl der Patienten	Anzahl der Fruchtwasser-proben
Drohende Frühgeburt	49	77	23	25	26	52
Rh-Inkompatibilität	23	36	19	28	4	8
EPH-Gestose	7	11	4	5	3	6
Verdacht auf Rh-Inkompatibilität	3	8	3	8	–	–
manifester Diabetes mellitus	3	5	1	1	2	4
vorzeitiger Blasensprung	2	2	2	2	–	–
Mikro-/Hydrocephalus	2	4	2	4	–	–
latenter Diabetes millitus	1	2	1	2	–	–
hämolytische Anämie	1	1	1	1	–	–
Placenta prävia	1	2	–	–	1	2
Verdacht auf intrauterine Dystrophie	1	2	–	–	1	2
	93	150	56	76	37	74

37 frühgeburtsgefährdete Patientinnen dieses Kollektivs wurden nach vorheriger Aufklärung über die beabsichtigte Therapie 5 Tage lang mit Ambroxol behandelt. Einen Tag nach Abschluß der Behandlung, d.h. durchschnittlich nach Erreichen der nächsten Schwangerschaftswoche, wurde durch erneute transabdominelle Amniocentese Fruchtwasser gewonnen und die L/S - Ratio bestimmt.

Zur Überprüfung des Gestationsalters wurden der Termin der letzten Periode sowie Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung herangezogen.

2. Bestimmung der L/S - Ratio im Fruchtwasser

Die Bestimmung der L/S - Ratio erfolgte sowohl nach der von GLUCK angegebenen Methode mit Hilfe der "Chromat- - O - Screen Test Kits" der Fa. TLC - Corporation, Miami/ USA (Gluck - Set), als auch nach einer durch Verwendung von Dünnschichtchromatographieplatten der Fa. E. Merck, Darmstadt (Art. - Nr. 5724) modifizierten Methode wie folgt:

a. Extraktion der Phospholipide

1 ml Fruchtwasser wurde zentrifugiert und mit 1 ml Methanol und 2 ml Chloroform versetzt. Nach erneuter Zentrifugation bildeten sich drei Schichten: eine obere wässerige, eine mittlere Eiweiß- und eine untere Chloroformschicht. Die Chloroformphase wurde abpipettiert, eingetrocknet und in 1 ml eisgekühltem Azeton aufgelöst. Nach wiederholtem Eintrocknen wurden die mit Azeton gefällten Phospholipide dann in 100 µl Chloroform gelöst.

b. Dünnschichtchromatographische Auftrennung

Diese erfolgte nach den beiden o. a. Methoden:

ba. Die in Chloroform gelösten Phospholipide wurden mit einer Kapillare auf eine 6,5 cm x 6,5 cm große Chromatographieplatte (Gluck - Set) aufgetragen; diese wurde in einem speziell dafür ausgearbeiteten Plastiktrog, der das Fließmittel in Gelform enthält, entwickelt. Nach Anfärben der Platte mit L/S - Sprayreagenz nach GLUCK wurden die Lezithin- und Sphingomyelinflecken planimetrisch ausgewertet.

bb. Der noch übriggebliebene Rest der bei der Gluck - - Set - Bestimmung verwendeten Chloroformlösung wurde ebenfalls mit Hilfe einer Kapillare in einer Menge von etwa 50 µl auf eine Dünnschichtchromatographieplatte der Fa. E. Merck aufgetragen. Die Platte wurde dann in einem Glastrog mit Fließmittel (Chloroform : Methanol : : Wasser = 65 : 25 : 4) bis zu einem Rf = 10 cm entwickelt. Nach Anfärbung mit Jod und Phosphormolybdänsäure wurde die Platte etwa 10 Minuten im Trockenschrank erhitzt und die Intensität der sich ergebenen Flecken anschließend mit Hilfe eines Eppendorf - Photometers mit aufgesetzter Elektrophoreseauswerteapparatur bei 546 nm als Kurve aufgezeichnet.

Durch ständige Vergleiche war die Übereinstimmung beider Methoden gegeben; die Reproduzierbarkeit war gut. Nach einer Zehnfach - Bestimmung einer Standardlösung lag der Variationskoeffizient bei 10%.

Die untersuchten Fruchtwasserproben waren blut- und mekoniumfrei.

3. Ambroxol - Dosierung und sonstige Medikation

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen erhielten die Patientinnen jeweils 800 mg Ambroxol (Abb. 12), gelöst in 500 ml 5%iger Glukose, innerhalb von 2 Stunden intravenös infundiert. In allen Fällen wurde zusätzlich eine Tokolyse mit Fenoterol (Partusisten^{R}) - durchschnittlich 30 mg/die - peroral durchgeführt.

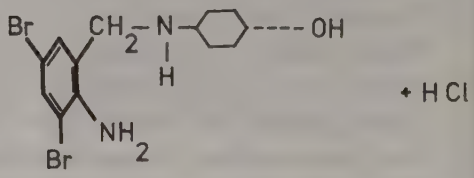
Substanz:	Ambroxol
Versuchsbezeichnung:	Bromhexine - Metabolit VIII, NA 872
chemische Bezeichnung:	trans-4-(2-Amino-3,5-dibrom-benzyl-amino)-cyclohexanol-hydrochlorid
Strukturformel:	
Molekulargewicht:	414,58
Pharmakologie:	ausgeprägte sekretolytische und expektorierende Wirkung sehr gute Verträglichkeit geringe Toxizität
Kontraindikationen:	nicht bekannt
Applikationsform:	intravenöse Infusion
Hersteller:	Dr. K. Thomae GmbH, Biberach/Riss

Abb. 12: Chemie und Pharmakologie von Ambroxol

4. Atemnotsyndrom

Die Diagnose Atemnotsyndrom wurde postpartal von einem unabhängigen Pädiater anhand klinischer und röntgenologischer Daten gestellt. Der Schweregrad der Erkrankung wurde dabei ohne Kenntnis der entsprechenden L/S - Werte beurteilt. Dabei bedeuten (+) = leichtes, + = mittelschweres und ++ = schweres Atemnotsyndrom (s. Tab. 3).

5. Statistik

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach dem Wilcoxon - Rang - Test. Es wurde geprüft, ob sich die L/S - Werte nach Applikation von denen des unbehandelten Gesamtkollektivs vergleichbarer Schwangerschaftsdauer signifikant unterscheiden.

Aus medizinischen Gründen konnte ein statistisch streng vergleichbares Kollektiv frühgeburtsgefährdeter und mit Plazebo behandelter Frauen nicht zusammengestellt werden.

II. Ergebnisse

1. Verträglichkeit

In der angegebenen Dosierung und Applikationsform wurde das Medikament von allen Patientinnen gut vertragen. Gelegentlich trat eine leichte Übelkeit auf, welche allerdings nicht medikamentös behandelt werden mußte.

2. L/S - Werte im Fruchtwasser

a. Unbehandelte Patientinnen (Tab. 2, Abb. 13)

Bei 56 Patientinnen, die nicht mit Ambroxol behandelt wurden, wurden zwischen der 28. und 39. Schwangerschaftswoche zum Teil mehrmalige transabdominelle Amniocentesen durchgeführt. Aus den davon erhaltenen 76 L/S - - Werten ergab sich folgender Verlauf:

Bis etwa zur 30. Schwangerschaftswoche blieb das Verhältnis von Lezithin zu Sphingomyelin in den untersuchten Fruchtwasserproben praktisch unverändert. Erst ab der 31. Schwangerschaftswoche konnten wir zunächst einen leichten, nach der 35. Schwangerschaftswoche dann einen ausgeprägten Anstieg der L/S - Werte registrieren. Dabei wurde der Zeitpunkt der biochemischen Lungenreife mit durchschnittlichen L/S - Werten von 2 oder größer als 2 zwischen der 34. und 35. Schwangerschaftswoche erreicht.

Die gemittelten Variationskoeffizienten der L/S - - Mittelwerte der einzelnen Schwangerschaftswochen betrugen bis zur 34. Woche etwa 25%, nach der 35. Woche etwa 35%.

b. Nach Applikation vom Ambroxol (Tab. 2, Abb. 13)

Von den insgesamt 93 zwischen der 28. und 39. Schwangerschaftswoche punktierten Patientinnen wurden 37 wegen vorzeitiger Wehentätigkeit tokolysiert und mit Ambroxol behandelt. Die L/S - Werte dieses Kollektivs unterschieden sich mit Ausnahme der 36. und 37. Schwangerschaftswoche vor Behandlung nicht signifikant von denen der unbehandelten Gruppe.

Bis zur 32. Schwangerschaftswoche unterschieden sich die L/S - Werte der 37 Patientinnen nach der fünftägigen Applikation von Ambroxol nicht signifikant von den L/S - - Werten unbehandelter Patientinnen entsprechender Schwangerschaftswochen. Der Zeitpunkt der biochemischen Lungenreife, ausgedrückt durch L/S - Werte von 2 oder größer als 2, wurde jedoch durchschnittlich bereits zwischen der 32. und 33. Schwangerschaftswoche erreicht. Dabei waren die L/S - Werte nach der Behandlung in der 33. und 34. Woche signifikant höher ($p<0,05$) als die L/S - Werte entsprechender Schwangerschaftsdauer vor der Behandlung und signifikant höher ($p<0,05$) als die L/S - Werte des unbehandelten Kollektivs vergleichbarer Schwangerschaftsdauer. Die absolute Größe der ab der 33. Woche nach Behandlung mit Ambroxol erhaltenen L/S - - Ratio entsprach etwa der L/S - Ratio von unbehandelten Patientinnen der 37. Schwangerschaftswoche. Ab der 35. Woche konnte auch nach einer Ambroxol - Behandlung ein signifikanter Unterschied zu den Vergleichskollektiven nicht mehr festgestellt werden.

Tab. 2 L/S-Ratio im Fruchtwasser in der 28.–39. Schwangerschaftswoche (SSW): Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD): A = Patienten der unbehandelten Kontrollgruppe. B = Patienten der Therapiegruppe *vor* Behandlung mit Ambroxol. C = Patienten der Therapiegruppe *nach* Behandlung mit Ambroxol; n = Anzahl der untersuchten Fruchtwasserproben

SSW	A			B			C			Irrtumswahrscheinlichkeit p	
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	Differenz A–B	Differenz A–C
28.	3	1,20	0,26	2	1,24	0,06				>0,1	
29.	4	1,16	0,07				2	1,26	0,19	>0,1	
30.	3	1,06	0,17	3	1,02	0,10				>0,1	
31.	9	1,45	0,34	7	1,53	0,34	3	1,77	0,59	>0,1	
32.	8	1,50	0,29	4	1,83	0,57	7	1,82	0,60	>0,1	
33.	9	1,66	0,44	6	1,76	0,40	4	2,48	0,72	>0,1	<0,05
34.	7	1,87	0,83	4	2,12	0,96	6	2,58	0,86	>0,1	<0,05
35.	4	2,31	0,97	1	2,22		4	2,89	1,45	>0,1	
36.	12	2,42	0,83	4	1,56	0,56	1	2,38		<0,05	>0,1
37.	8	2,72	0,91	5	2,09	1,00	4	2,30	0,37	<0,1	>0,1
38.	4	3,31	1,39	1	3,35		5	2,87	1,10	>0,1	
39.	5	3,16	0,78				1	2,97		>0,1	
	76			37			37				

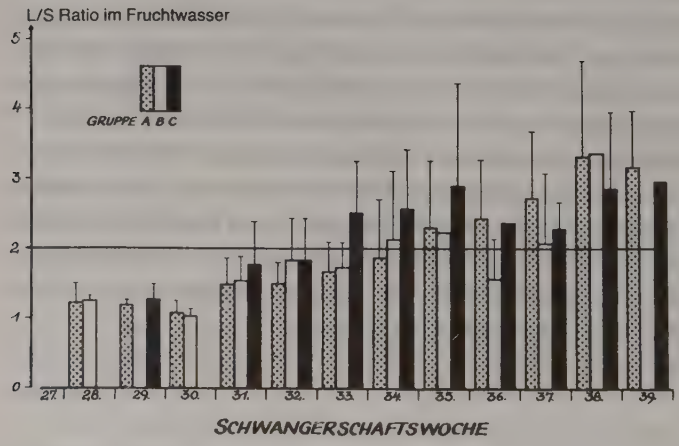


Abb. 13: Lezithin/Sphingomyelin L/S - Ratio im Fruchtwasser in der 28. - 39. Schwangerschaftswoche: Mittelwerte und Standardabweichungen.
n = Anzahl der Patientinnen
A, B, C: Erklärung s. Tabelle 2

3. Häufigkeit des Atemnotsyndroms

a. Unbehandelte Patientinnen (Tab. 3)

Von den 56 zwischen der 28. und 39. Schwangerschaftswoche punktierten, unbehandelten Patientinnen wurden 52 in unserer Klinik entbunden. Der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen der letzten Amniocentese und der Geburt betrug dabei etwa 4 Wochen. 12 Geburten (= 23%) ereigneten sich vor bzw. in der 35. Schwangerschaftswoche, die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug dabei 32,6 Wochen. Bei 4 der 12 Frühgeburten trat ein Atemnotsyndrom auf, und zwar zweimal in der 31. Woche und je einmal in der 32. und 33. Woche. 40 Patientinnen (= 77%) wurden in der 36. Schwangerschaftswoche oder später entbunden; dabei entwickelte sich in einem Fall ein Atemnotsyndrom.

b. Nach Applikation von Ambroxol (Tab. 3)

34 der insgesamt 37 mit Ambroxol behandelten Patientinnen wurden in unserer Klinik entbunden; der durchschnittliche zeitliche Abstand zwischen der letzten Amniocentese und der Geburt betrug 6,7 Tage. In 7 Fällen (= 21%) kam es vor bzw. in der 35. Schwangerschaftswoche zur Geburt. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer errechnete sich dabei auf 33,7 Wochen. Davon trat einmal ein Atemnotsyndrom auf und zwar in der 33. Woche. 27 Kinder (= 79%) wurden in der 36. Woche oder später geboren. Keines dieser Neugeborenen entwickelte ein Atemnotsyndrom.

Tab. 3 RDS-Häufigkeit im unbehandelten und behandelten Kollektiv

		unbehandelt		behandelt	
		Gestationsalter ≦35. SSW	≧36. SSW	Gestationsalter ≦35. SSW	≧36. SSW
Geburten		12 (23%)	40 (77%)	7 (21%)	27 (79%)
Schwangerschafts-dauer		28. SSW 0 Geburten 29. SSW 0 Geburten 30. SSW 0 Geburten 31. SSW 2 Geburten 32. SSW 4 Geburten 33. SSW 4 Geburten 34. SSW 1 Geburt 35. SSW 1 Geburt	36. SSW 7 Geburten 37. SSW 9 Geburten 38. SSW 8 Geburten 39. SSW 10 Geburten 40. SSW 4 Geburten 41. SSW 0 Geburten 42. SSW 2 Geburten	28. SSW 0Geburten 29. SSW 0 Geburten 30. SSW 0 Geburten 31. SSW 0 Geburten 32. SSW 0 Geburten 33. SSW 4 Geburten 34. SSW 1 Geburt 35. SSW 2 Geburten	36. SSW 1 Geburt 37. SSW 6 Geburten 38. SSW 5 Geburten 39. SSW 8 Geburten 40. SSW 5 Geburten 41. SSW 0 Geburten 42. SSW 1 Geburt 43. SSW 1 Geburt
Sectionen		4	9	0	5
RDS	n	4	1	1	0
RDS	Klinik	31. SSW., Liley II Sectio, 2450 g 31. SSW., vorzeit. Blasensprung, Hydramnion, spontan, 1870 g 32. SSW; Liley III Sectio, 2100 g 33. SSW; Liley III vorzeit. Blasenspr. Steißlage, Sectio, 2640 g	38. SSW; Liley II Sectio, 2700 g	33. SSW; vorzeit. Blasensprung, Steißlage, 1430 g	
RDS	Schweregrad	(+), +, +, ++	++	++	
		n=52, RDS=5		n=34, RDS=1	

III. Diskussion

Die pränatale Bestimmung der Konzentrationen von oberflächenaktiven Substanzen im Fruchtwasser, mit Hilfe derer die Wahrscheinlichkeit eines postpartal auftretenden Atemnotsyndroms abgeschätzt werden kann, ist mittlerweile zur Routinediagnostik geworden. Dabei kristallisierte sich die Bestimmung der L/S - Ratio im Fruchtwasser als eine der zuverlässigsten unter vielen möglichen Methoden heraus (128), da sie durch die Angabe einer dimensionslosen Maßzahl den Vorteil der Unabhängigkeit von der Menge des Fruchtwassers bietet und labormäßig einfacher durchzuführen ist als solche mit Konzentrationsangaben (125).

Die zunächst von GLUCK (61 - 63) und dann auch von anderen Autoren (94, 96, 120, 124, 150, 154, 164) bestätigte Beobachtung, daß mit steigendem Gehalt an "Antiatelektasefaktor" = "Surfactant" die Häufigkeit eines Atemnotsyndroms abnimmt, stellt die Grundlage für unsere Untersuchungen über die Möglichkeit einer pharmakologischen Beeinflussung der Surfactantkonzentration im Fruchtwasser dar.

Es gibt eine Reihe von physiologischen und medizinischen Aspekten, die die Beurteilung, inwieweit die Substanz "Ambroxol" die fetale Lungenreifung beeinflußt, größtenteils erschweren. Die Problematik unserer Untersuchungen zeigt sich vor allem darin, daß einerseits der menschliche Fet für klinische Versuche nur indirekt zugänglich ist, andererseits die durchgeführten Gestationsalterbestimmungen nicht unbedingt den genauen Reifegrad des Feten und seiner einzelnen Organe widerspiegeln.

Obwohl ein Anstieg der L/S - Ratio im Fruchtwasser und die intrauterine Reifung des Kindes als eng miteinander verbundene Prozesse anzusehen sind, zeichnen sich zum Zeitpunkt der fetalen Lungenreife, etwa um die 35. Schwangerschaftswoche, große individuelle Schwankungen im Ausmaß der L/S - Ratio - Anstieges ab. Aufgrund unserer Studien können wir den arithmetischen Mittelwert der Variationskoeffizienten der L/S - Mittelwerte bei unbehandelten Patientinnen vor der 35. Schwangerschaftswoche mit 25%, nach der 35. Woche aber bereits mit etwa 35% errechnen.

Weiterhin war es uns aus medizinischen Gründen nicht möglich, ein nach statistischen Gesichtspunkten gebildetes Vergleichskollektiv frühgeburtsgefährdeter Patientinnen, das zweimal transabdominell punktiert und mit Plazebo hätte behandelt werden müssen, zusammenzustellen.

Um zu vermeiden, daß der physiologische Anstieg der L/S - Ratio ab der 34./35. Schwangerschaftswoche als eventueller Therapieerfolg gewertet wird, betrachteten wir für die eigentliche Beurteilung der Therapie nur die Fälle, in denen die Kinder vor oder in der 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Da frühgeburtsgefährdete Patientinnen notwendigerweise tokolysiert werden, bleibt bei allen Fällen unserer Untersuchungen ein etwaiger Einfluß der Betamimetika auf die fetale Lungenreifung selbst bzw. auf die pharmakologische Wirkung von Ambroxol zu diskutieren.

Ungeachtet der Schwierigkeiten aber glauben wir, mit Hilfe des gewählten Vorgehens statistisch gesicherte Aussagen über den Einfluß von Ambroxol auf die L/S - - Ratio im Fruchtwasser und die dadurch ausgedrückte fetale Lungenreifung machen zu können.

Die nach den L/S - Werten unbehandelter Patientinnen erstellte sog. "Normalkurve (Abb. 13, A) zeigt den bekannten, auch von einigen anderen Autoren (63, 92, 120, 124, 164) beschriebenen Verlauf: fast unveränderte Werte um 1 bis etwa zur 34. Schwangerschaftswoche, dann ein steiler Anstieg bis zu Werten über 3 gegen Ende der Gravidität hin. Dabei veränderte der hohe Anteil an L/S - - Werten von Patientinnen mit Rh - Inkompatibilität (34%) den Kurvenverlauf nicht signifikant.

Im Kollektiv der mit Ambroxol behandelten Patientinnen finden sich gegenüber dem der unbehandelten etwa doppelt so viele mit drohender Frühgeburt und etwa ein Drittel so viele Patientinnen mit Rh - Inkompatibilität. Dennoch zeigt sich hinsichtlich der L/S - Werte der einzelnen Schwangerschaftswochen zwischen den unbehandelten und den zur Behandlung anstehenden Patientinnen kein signifikanter Unterschied (Tab. 2). Es kann daher angenommen werden, daß sich die beiden Gruppen in Bezug auf den jeweiligen Reifezustand der fetalen Lunge nicht signifikant voneinander unterscheiden.

In unseren Untersuchungen wurden L/S - Werte von 2 im unbehandelten Kollektiv zwischen der 34. und 35. Woche festgestellt. Nach der 5-tägigen Behandlung mit Ambroxol jedoch wurden gleiche Werte im Durchschnitt etwa 2 Wochen früher, nämlich zwischen der 32. und 33. Schwangerschaftswoche, erreicht. Nach der Behandlung unterscheiden sich die L/S - Werte der 33. und 34. Schwangerschaftswoche signifikant sowohl von denen des unbehandelten als auch von denen des behandelten Kollektivs vor der Applikation (Tab. 2).

Ein Vergleich der mittleren prozentualen Steigerungsrate der L/S - Werte zwischen dem unbehandelten und dem behandelten Kollektiv zeigt gerade in dem Zeitraum von der 33. bis zur 35. Schwangerschaftswoche eine beträchtliche Erhöhung, teilweise sogar um mehr als das Doppelte

des Ausgangswertes des unbehandelten Vergleichskollektivs (Tab. 4).

SSW	unbehandelt	behandelt
28-29	-3,4%	+1,6%
29-30	-8,6%	-----
30-31	+36,8%	+73,5%
31-32	+3,5%	+18,9%
32-33	+10,6%	+28,2%
33-34	+12,6%	+46,6%
34-35	+23,5%	+36,2%
35-36	+4,7%	+7,2%
36-37	+12,4%	+47,5%
37-38	+21,7%	+37,3%
38-39	-4,5%	-11,3%

Tab. 4: Mittlere prozentuale Steigerungsrate der L/S - Werte ohne und mit Behandlung mit Ambroxol

Der so von uns registrierte positive Einfluß von Ambroxol auf eine Zunahme der L/S - Ratio bestätigt die Ergebnisse von LORENZ (104, 105).

Da genaue Verlaufskontrollen über das Verhalten der L/S - Ratio nach einer Behandlung mit Ambroxol noch nicht vorliegen, bleibt offen, ob das Wirkungsprinzip der Substanz in einer beschleunigten Synthese oder in einer vermehrten Freisetzung bereits gebildeten Surfactants beruht. Die Menge an Surfactant - quantifiziert durch die L/S - Ratio im Fruchtwasser - - ist das Produkt eines gegenüber physikalischen und chemischen Noxen empfindlichen Enzymsystems. Inwieweit der durch Amniocentese und L/S - Bestimmung ermittelte Surfactantvorrat post partum zum Tragen kommt,

hängt daher weitgehend vom Ausmaß der kindlichen Belastung bei der Geburt ab. Eine schonende Geburt wird den Surfactant gar nicht oder nur wenig, eine protrahierte Geburt dagegen schwer schädigen (60).

Vor der 33. und ab der 35. Schwangerschaftswoche hat Ambroxol nach unseren Untersuchungen keinen signifikanten Einfluß auf die L/S - Ratio. Ist die fetale Lunge nämlich erst einmal reif und zeigt bereits L/S - - Werte über 2, so kommt es auch durch eine Behandlung mit Ambroxol zu keinem signifikant höheren Anstieg der L/S - Ratio als ohne diese Behandlung.

Der prozentuale Anteil der vor bzw. in der 35. Woche geborenen Kinder im behandelten und unbehandelten Kollektiv ist annähernd gleich groß. Fünf der Neugeborenen des unbehandelten Kollektivs entwickelten ein Atemnotsyndrom, vier davon wurden in der 31. - 33. Woche geboren, eines in der 38. Schwangerschaftswoche (Tab. 3).

Im mit Ambroxol behandelten Kollektiv lag die Atemnotsyndromhäufigkeit bei 3% (Tab. 3); hier entwickelte sich in einem Falle (Tab. 5) ein Atemnotsyndrom in der 33. Schwangerschaftswoche. Nach Meinung der Pädiater war die "Streßgeburt" der auslösende Faktor für das Auftreten des Syndroms. Die niedrigen Apgar - Werte des Neugeborenen bestätigen die Ergebnisse verschiedener Autoren (41, 47, 77).

Geschlecht:	♀
Geburtstermin:	33. SSW
Geburtskomplikationen:	Beckenendlage
Geburtsgewicht:	1430 g
Länge:	40 cm
L/S - Ratio vor Behandlung:	1,67 (31. SSW)
L/S - Ratio nach Behandlung:	1,77 (32. SSW)
Petrussa - Index:	33. SSW
Silverman - Score:	4 und mehr
Apgar - Wert:	4/6/8
Röntgenbild:	kleinfleckige, paramediane Zeichnung; kein Luftbronchogramm zu erkennen
Therapie:	Intubation bereits in der 1. Lebensstunde; 4wöchige künstliche Beatmung
Prognose:	zunehmend schweres Atemnotsyndrom

Tab. 5: Klinisches Bild des Neugeborenen, das nach einer Ambroxol - Behandlung ein Atemnotsyndrom entwikkelte

In der Gruppe der unbehandelten Patientinnen ist der prozentuale Anteil der Rh - Inkompatibilitäten etwa dreimal so hoch wie im behandelten Kollektiv. Bei drei der fünf Kinder, die im unbehandelten Kollektiv ein Atemnotsyndrom entwickelten, lag eine Rh - Inkompatibilität vor. Da aber nach bisherigen Untersuchungen angenommen wird, daß das Atemnotsyndrom bei Rh - Inkompatibilität nicht gehäuft auftritt (164), ist das Überwiegen der Syndrome im unbehandelten Kollektiv nicht mit der Inhomogenität der Gruppe zu begründen. Auch der um durchschnittlich eine Woche später liegende Geburtstermin kann das dreimal so seltene Auftreten eines Atemnotsyndroms nur schlecht erklären. Zu bemerken hingegen wäre, daß bis zur 35.

Schwangerschaftswoche in der behandelten Gruppe keine Sektio, im unbehandelten Kollektiv jedoch vier Sektiones notwendig waren. Drei der Atemnotsyndrome entwickelten sich nach dem Kaiserschnitt. Des weiteren konnte ein selteneres Auftreten des Syndroms bei vorzeitigem Blasensprung in unseren Untersuchungen nicht festgestellt werden; dieses Ergebnis bestätigt das einer früheren Studie (80).

Die ersten klinischen Untersuchungen mit Ambroxol in einer niedrigeren Dosierung (105) ließen zwar einen Anstieg der L/S - Ratio, aber keinen Rückgang der Atemnotsyndromhäufigkeit erkennen.

Aufgrund unserer Beobachtungen bei Versuchen mit einer Dosis von 800 mg Ambroxol über fünf Tage scheint sich jedoch, wenn auch die Anzahl der behandelten Patientinnen noch zu klein ist, die Tendenz abzuzeichnen, daß zwischen der durchgeführten Lungenreifungstherapie und der Abnahme der Atemnotsyndromhäufigkeit ein kausaler Zusammenhang besteht.

Da die Nebenwirkungen der Corticosteroide, dem bisher noch gebräuchlichsten Medikament zur Prävention eines Atemnotsyndroms, noch nicht gänzlich überschaubar sind und die Substanz in manchen Fällen sogar kontraindiziert ist, Ambroxol mit derartigen Nachteilen hingegen nicht behaftet ist, ist bei einer drohenden Frühgeburt eine Behandlung mit Ambroxol etwa ab der 31. Schwangerschaftswoche zur Prävention eines sich postpartal entwickelnden Atemnotsyndroms zu empfehlen.

D. Zusammenfassung

Ein Kollektiv von 37 frühgeburtsgefährdeten Frauen zwischen der 28. und 39. Schwangerschaftswoche zeigte vor der Behandlung mit Ambroxol hinsichtlich der L/S - - Ratio im Fruchtwasser keine signifikanten Unterschiede zu einem unbehandelten Kontrollkollektiv von 56 Frauen gleicher Indikation.

Nach 5tägiger Behandlung mit Ambroxol in einer Dosierung von 800 mg pro Tag lagen die durchschnittlichen L/S - Werte in der 33. und 34. Woche signifikant höher als bei den unbehandelten Patientinnen gleicher Schwangerschaftsdauer.

Die mittlere prozentuale Steigerungsrate betrug in diesem Zeitraum gegenüber dem unbehandelten Kontrollkollektiv zum Teil mehr als 50% des Ausgangswertes.

Die Lungenreife mit L/S - Werten von 2 oder größer als 2 trat etwa um die 33. Schwangerschaftswoche, d. h. 2 Wochen früher als bei den unbehandelten Patientinnen ein.

Vor der 32. und nach der 36. Schwangerschaftswoche konnte keine Beeinflussung der L/S - Ratio durch eine Behandlung mit Ambroxol festgestellt werden.

Ein Atemnotsyndrom trat in der unbehandelten Gruppe etwa dreimal häufiger auf als in der behandelten.

Ein kausaler Zusammenhang mit dieser Therapie ist wahrscheinlich. Eine Prophylaxe mit Ambroxol bei frühgeburtsgefährdeten Frauen kann ab der 31. Schwangerschaftswoche empfohlen werden.

Summary

37 female patients with signs of threatened abortion between the 28th and 39th week of pregnancy showed no significant differences in the L/S - ratio before therapy to a control group of 56 women with the same indication.

After treatment with 800 mg/day Ambroxol for 5 days the mean L/S - values in the 33rd and 34th weeks were significantly higher than in the untreated patients at the same stage of pregnancy.

The average percent increase during this period compared to the controls was sometimes more than 50% of the original value.

Lung - maturity with L/S - values of 2 or higher was reached in the 33rd week of pregnancy, i. e. 2 weeks sooner than in untreated patients.

No influence on the L/S - ratio could be demonstrated by treatment with Ambroxol before the 32nd or after the 36th week of pregnancy.

The frequency of respiratory distress syndrome was 3 times higher in the untreated than in the treated patients.

A causal therapy effect is likely. The treatment of female patients with signs of threatened abortion with Ambroxol could be employed from the 31st week of pregnancy.

E. Literaturverzeichnis

1. ADAMS, F.H., D.T. DESILETS and B. TOWERS:
Control of flow of fetal lung fluid at the laryngeal outlet.
Resp. Physiol. 2 (1967) 302

2. AGOSTINI, E., A. TAGLIETTI, F. AGOSTINI and I. SETNIKAR:
Mechanical aspects of the first breath.
J. Appl. Physiol. 13 (1958) 344

3. ARMSTRONG, D. and D.E. VAN WORMER:
Rapid determination of pulmonary surfactant.
Amer. J. Obst. Gyn. 114 (1972) 1083

4. ARMSTRONG, D., D.E. VAN WORMER and W.P. GIDEON:
Predicting respiratory distress by thin-layer chromatography of the newborn gastric.
Obstet. Gynec. 48 (1976) 35

5. AVERY, M.E. and J. MEAD:
Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease.
Amer. J. Dis. Child. 97 (1959) 517

6. AVERY, M.E., N.S. WANG and H.W. TAEUSCH:
The lung of the newborn infant.
Scientific American 228 (1973) 74

7. BADEN, M., C.R. BAUER, E. COLLE, G.P. KLEIN, A. PAPAGEORGIOU and L. STERN:
Plasma corticosteroids in infants with respiratory distress syndrome.
Pediatrics 52 (1973) 782

8. BALINT, J.A., D.A. BELLER and D.H. TREBLE:
Studies in the biosynthesis of hepatic and biliary lecithins.
J. Lipid Res. 8 (1967) 486

9. BAXTER, C.F., G. ROUSER and G. SIMON:
Variations among vertebrates of lung phospholipid class composition.
Lipids 4 (1969) 243

10. BENSCH, K., K.E. SCHAEFER and M.E. AVERY:
Granular pneumocytes: electron microscopic evidence of their exocrine function.
Science 145 (1964) 1318

11. BHAGWANANI, S.G., D. FAHMY and A.C. TURNBULL:
Prediction of neonatal respiratory distress by estimation of amniotic fluid lecithin.
Lancet 1 (1972) 159

12. BICHLER, A., K. GRASSMAYR, H. WACHTER und O. DAPUNT:
Aussagekraft verschiedener Fruchtwasseruntersuchungen zur Diagnostik der fetalen Reife.
Wien. klin. Wschr. 87 (1975) 507

13. BIEZENSKI, J.J., W. POMERANCE and J. GOODMAN:
Studies on the origin of amniotic fluid lipids.
Amer. J. Obst. Gyn. 102 (1968) 853

14. BIGGS, J.S.G. and R.O. DUNCAN:
Production rate and sources of amniotic fluid at term.
J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 77 (1970) 326

15. BIGGS, J.S.G., T.J. GAFFNEY and H.N. MC GEARY:
Evidence that fetal lung fluids and phospholipids pass into amniotic fluid in late pregnancy.
J. Obst. Gyn. Brit. Comm. 80 (1973) 125

16. BLEYL, U., C.M. BÜSING und B. KREMPIEN:
Pulmonale hyaline Membranen und perinataler Kreislaufschock.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 348 (1969) 187

17. BLEYL, U.:
Pathomorphologie und Pathogenese des Atemnotsyndroms. (Referat)
Verh. dtsch. Ges. Path. 55. Tagung
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1971

18. BORER, R.C., L. GLUCK, R.K. FREEMAN and M.V. KULOVICH:
Prenatal prediction of the respiratory distress syndrome.
Pediat. Res. 5 (1971) 655

19. BORER, R.C., L. GLUCK and M.V. KULOVICH:
Prenatal prediction of the respiratory distress syndrome (RDS).
Soc. for Pediat. Res. April, 1971

20. BOUGHTON, K., G. GRANDY and D. GAIRDNER:
Hyaline membrane disease: II. Lung lecithin.
Arch. Dis. Child. 45 (1970) 311

21. BRUMLEY, G.W., V. CHERNICK, W.A. HODSON, C. NORMAND, A. FENNER and M.E. AVERY:
Correlations of mechanical stability, morphology, pulmonary surfactant and phospholipid content in the developing lamb lung.
J. Clin. Investig. 46 (1967) 863

22. BRUMLEY, G.W., W.A. HODSON and M.E. AVERY:
Lung phospholipids and surface tension correlations in infants with and without hyaline membrane disease and in adults.
Pediatrics 40 (1967) 13

23. BRYSON, M.J., H.A. GABERT and M.A. STENCHEVER:
Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio as an assessment of fetal pulmonary maturity.
Amer. J. Obst. Gyn. 114 (1972) 208

24. BUCKINGHAM, S., W.F. MC NARY and S.C. SUMMERS:
Pulmonary alveolar cell inclusions; their development in the rat.
Science 145 (1964) 1192

25. BUCKINGHAM, S., H.O. HEINEMAN, S.C. SUMMERS and W. F. MC NARY:
Lung phospholipid synthesis in pulmonary alveolar cells.
Fed. Proc. 24 (1965) 552

26. BUCKINGHAM, S., W.F. MC NARY, S.C. SUMMERS and J. ROTHSCHILD:
"Is lung an analog of Moog's developing intestine?"
I. Phosphatases and pulmonary alveolar differentiation in fetal rabbits.
Fed. Proc. 27 (1968) 328

27. CABERO, L., M. CARRERAS, P. VISCASTELLAS, A. ROSÉS, V. GRAU, P. DURÁN-SÁNCHEZ, J. MASSANAS and J. ESTEBAN-ALTIRRABA:
A comparative study between the values of lecithin, sphingomyelin, lysolecithin, the L/S index, and the CLEMENTS test in amniotic fluid.
J. Perinat. Med. 4 (1976) 111

28. CABERO, L., A. ROSÉS, P. VISCASILLAS, M. QUILEZ, E. GIRALT and P. DURÁN-SÁNCHEZ:
Influence of labour on the lecithin, lecithin/sphingomyelin (L/S) ratio and palmitic acid values in the amniotic fluid.
Brit. J. Obst. Gyn. 83 (1976) 452

29. CAMPICHE, M.A., A. GAUTIER, E.I. HERNANDEZ and A. RAYMOND:
An electron microscope study of fetal development of human lung.
Pediatrics 32 (1963) 976

30. CASSADY, G., M.M. KERR and R.H. USHER:
Clinical diagnosis and natural history of the idiopathic respiratory distress syndrome in the newborn. An invitational symposium.
J. of reproductive Med. 8 (1972) 243

31. CHEEK, D.B., M. MALINEK and J.M. FRAILLON:
Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency.
Pediatrics 31 (1963) 374

32. CHERNICK, V. and M.E. AVERY:
The functional basis of respiratory pathology.
in: Disorders of the Respiratory Tract in Children.
Second edition, E.L. Kendig, Jr., editor,
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1972

33. CLEMENTS, J.A.:
Surface tension of lung extracts.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 95 (1957) 170

34. CLEMENTS, J.A.:
Pulmonary surface tension and alveolar stability.
J. Appl. Physiol. 16 (1961) 444

35. CLEMENTS, J.A.:
Surface phenomena in relation to pulmonary function.
Physiologist 5 (1962) 11

36. CLEMENTS, J.A., J. NELLBOGEN and H.J. TRAHAN:
Pulmonary surfactant and evolution of the lungs.
Science 169 (1970) 603

37. CLEMENTS, J.A.:
Comparative lipid chemistry of lungs.
Arch. Intern. Med. 127 (1971) 387

38. CLEMENTS, J.A., A.C.G. PLATZKER, D.F. TIERNEY, C.J. HOBEL, R.K. CREASY, A.J. MARGOLIS, D.W. THIBEAULT, W.H. TOOLEY and W. OH:
Assessment of the risk of the respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid.
N. Engl. J. Med. 286 (1972) 1077

39. CLEMENTS, J.A.:
Composition and properties of pulmonary surfactant.
in: Respiratory Distress Syndrome, Villee, C.A., Villee, D.B., Zuckerman, J., editors,
Academic Press, New York, 1973

40. CRAVEN, D.J., T.Y. KHATTAB and E.M. SYMONDS:
The effect of parturition on amniotic fluid lecithin concentration.
Brit. J. Obst. Gyn. 83 (1976) 39

41. CRUZ, A.C., W.C. BUHI, S.A. BIRK and W.N. SPELLACY:
Respiratory distress syndrome with mature lecithin/sphingomyelin-ratios: Diabetes mellitus and low Apgar scores.
Amer. J. Obst. Gyn. 126 (1976) 78

42. CUESTAS, R.A., A. LINDALL and R.R. ENGEL:
Low thyroid hormones and respiratory distress syndrome of the newborn. Studies on cord blood.
N. Engl. J. Med. 295 (1976) 297

43. CURTI, P.C.:
Steigerung der Produktion der oberflächenaktiven Substanz der Alveolen durch NA 872.
Pneumologie 147 (1972) 62

44. DE CASTRO, A.F., M. USATEGUI-GOMEZ and W.N. SPELLACY:
Amniotic fluid components as determinants of fetal maturity.
Obstet. Gynec. 46 (1975) 76

45. DE LEMOS, R.A., E.W. SHERMETA, J.H. KNELSON, R. KOTAS and M.E. AVERY:
Acceleration of appearance of pulmonary surfactant in the fetal lamb by administration of corticosteroids.
Amer. Rev. Resp. Disease 102 (1970) 459

46. DERMER, G.B.:
The pulmonary surfactant content of the inclusion bodies found within type II alveolar cells.
J. Ultrastructure Res. 33 (1970) 306

47. DONALD, I.R., R.K. FREEMAN, U. GOEBELSMANN, W.H. CHAN and R.M. NAKAMURA:
Clinical experience with the amniotic fluid lecithin sphingomyelin ratio.
Amer. J. Obst. Gyn. 115 (1973) 547

48. DRISCOLL, J.M. and R.B. MELLINS:
Idiopathic respiratory distress syndrome . Basis of RD.
American Thoracic Society, Vol. 1, No. 5, Item No. 0065-5, 1973

49. EKELUND, L. and G. ENHÖRNING:
A comparision of chemical and densitometric determination of lecithin/sphingomyelin ratios on thin-layer chromatograms.
Int. J. Gynaecol. Obstet. 14 (1976) 5

50. FARRELL, P.M.:
Regulation of pulmonary lecithin synthesis.
in: Villee, C.A., Villee, D.B., Zuckerman, J., editors: Respiratory Distress Syndrome
New York, Academic Press 1973

51. FISHER, D.A., W.D. ODELL, C.J. HOBEL and R. GARZA:
Thyroid function in the term fetus.
Pediatrics 44 (1969) 526

52. FISHER, D.A., C.J. HOBEL, R. GARZA and C.A. PIERCE:
Thyroid function in the preterm fetus.
Pediatrics 46 (1970) 208

53. FUJIWARA, T., F.H. ADAMS, S. SIPOS and A.E. SALAWAY:
Alveolar and whole lung phospholipids of the developing fetal lamb.
Amer. J. Physiol. 215 (1968) 375

54. GABERT, H.A., M.J. BRYSON and M.A. STENCHEVER:
The effect of cesarean section on respiratory distress in the presence of a mature lecithin/sphingomyelin ratio.
Amer. J. Obstet. Gyn. 116 (1973) 336

55. GANDY, G., W. JACOBSON and D. GAIRDNER:
Hyaline membrane disease. I. Cellular changes.
Arch. Dis. Child. 45 (1970) 289

56. GIESEKING, R.:
Elektronenmikroskopische Befunde beim Atemnotsyndrom (Referat).
Verh. dtsch. Ges. Path. 55. Tagung
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1971

57. GLUCK, L., E.K. MOTOYAMA, H.L. SMITS and M.V. KULOVICH:
The biochemical development of surface activity in mammalian lung. I. The surface active phospholipids, the separation and distribution of surface active lecithin in the lung of the developing rabbit fetus.
Ped. Res. 1 (1967) 237

58. GLUCK, L, M. SCRIBNEY and M.V. KULOVICH:
The biochemical development of surface activity in mammalian lung. II. The biosynthesis of phospholipids in the lung of the developing rabbit fetus and newborn.
Ped. Res. 1 (1967) 247

59. GLUCK, L., R.A. LANDOWNE and M.V. KULOVICH:
The biochemical development of surface activity in mammalian lung. III. Structural changes in lung lecithin during development of the rabbit fetus and newborn.
Ped. Res. 4 (1970) 352

60. GLUCK, L., M.V. KULOVICH, A.J. EIDELMAN, L. CORDERO and A.F. KHAZIN:
The biochemical development of surface activity in mammalian lung. IV. Pulmonary lecithin synthesis in the human fetus and newborn and the etiology of the respiratory distress syndrome.
Ped. Res. 6 (1972) 81

61. GLUCK, L.:
Biochemical development of the lung: Clinical aspects of surfactant development, RDS, and the intrauterine assessment of lung maturity.
Clin. Obst. Gyn. 14 (1971) 710

62. GLUCK, L.:
Pulmonary surfactant and neonatal respiratory distress.
Hospit. Pract. 6 (1971) 45

63. GLUCK, L., M.V. KULOVICH, R.C. BORER, P.H. BRENNER, G.G. ANDERSON and W.N. SPELLACY:
Diagnosis of respiratory distress syndrome by amniocentesis.
Amer. J. Obst. Gyn. 109 (1971) 440

64. GLUCK, L. and M.V. KULOVICH:
Lecithin/sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy.
Amer. J. Obst. Gyn. 115 (1973) 539

65. GLUCK, L. and M.V. KULOVICH:
Fetal lung development: current concepts.
Ped. Clin. N. Amer. 20 (1973) 367

66. GLUCK, L., M.V. KULOVICH, R.C. BORER, Jr., and W.N. KEIDEL:
The interpretation and significance of the lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid.
Amer. J. Obst. Gyn. 120 (1974) 142

67. GLUCK, L., R.A. CHEZ, M.V. KULOVICH, D.L. HUTCHINSON and W.H. NIEMANN:
Comparision of phospholipid indicators of fetal lung maturity in amniotic fluid of monkey (Macaca mulatta) and baboon (Papio Papio).
Amer. J. Obst. Gyn. 120 (1974) 524

68. GLUCK, L. and M.W. KULOVICH:
The evaluation of functional maturity in the human fetus.
in: GLUCK, L. (Ed.): Modern perinatal medicine.
Chicago: Year Book Med. Publ. Inc., 1974

69. GOODLIN, R.C. and A.M. RUDOLPH:
Tracheal fluid flow and function in fetuses in utero.
Amer. J. Obst. Gyn. 106 (1970) 597

70. GRIBETZ, I., N.R. FRANK and M.E. AVERY:
Static volume-pressure relations of excised lungs of infants with hyaline membrane disease, newborn and stillborn infants.
J. Clin. Investig. 38 (1959) 2168

71. GRUENWALD, P.:
Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration.
Amer. J. Obst. Gyn. 53 (1947) 996

72. GRUENWALD, P., R.P. JOHNSON, R.F. HUSTEAD and J.A. CLEMENTS:
Correlation of mechanical properties of infant lungs with surface activity of extracts.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 109 (1962) 369

73. GRUMBACH, M.M. and S.C. WERNER:
Transfer of thyroid hormone across the human placenta at term.
J. Endocrin. Metab. 16 (1956) 1392

74. GUSDON, J.P. and B. MOSELEY WAITE:
A colorimetric method for amniotic fluid phospholipids and their relationship to the respiratory distress syndrome.
Amer. J. Obst. Gyn. 112 (1972) 62

75. HATHAWAY, W.E., M.M. MULL and G.S. PECHET:
Disseminated intravascular coagulation in the newborn.
Pediatrics 43 (1969) 233

76. HOBBINS, J.C., W. BROOK, L. SPEROFF, G.G. ANDERSON and B. CALDWELL:
L/S ratio in predicting pulmonary maturity in utero.
Obst. Gyn. 39 (1972) 660

77. HOBEL, C.J., M.A. HYVARINEN and W. OH:
Abnormal fetal heart rate patterns and fetal acid-base balance in low birth weight infants in relation to respiratory distress syndrome.
Obstet. Gynec. 39 (1972) 83

78. HOCHHEIM, K.:
Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehungen derselben zur Aspiration von Fruchtwasser.
Zbl. allg. Path. 14 (1903) 537

79. JACKSON, R.W., G.D. ANDERSON and B. HELD:
Amniotic fluid phospholipids and fetal maturity.
I. Assessment of various methods of determining lecithin and sphingomyelin.
Amer. J. Obst. Gyn. 121 (1975) 1095

80. JONES, M.D., L.I. BURD, W.A. BOWES, F.C. BATTAGLIA and L.O. LUBCHENCO:
Failure of association of premature rupture of membranes with respiratory distress syndrome.
N. Engl. J. Med. 292 (1975) 1253

81. JOHNSON, W.C. and J.R. MEYER:
A study of pneumonia in the stillborn and newborn.
Amer. J. Obst. Gyn. 9 (1925) 151

82. KARITZKY, D., W. PRINGSHEIM und W. KÜNZER:
Respiratory distress syndrome und Verbrauchskoagulopathie.
Dtsch. Ges. Kinderheilk. 68. Tagung, Wiesbaden 1970

83. KENISTON, R.C., M.L. PERNOLL, N.R.M. BUIST, M. LYON and J.R. SWANSON:
A prospective evaluation of the lecithin/sphingomyelin ratio and the rapid surfactant test in relation to fetal pulmonary maturity.
Amer. J. Obst. Gyn. 121 (1975) 324

84. KEUTH, U.:
Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen.
Berlin: Springer, 1965

85. KEUTH, U.:
Das Atemnotsyndrom (Membransyndrom) und seine Behandlung.
Wschr. Kinderheilk. 118 (1970) 52

86. KIKKAWA, Y., E.K. MOTOYAMA and C.D. COOK:
The ultrastructure of the lungs of lambs.
Amer. J. Pathol. 47 (1965) 877

87. KLAUS, M.H., J.A. CLEMENTS and R.J. HAVEL:
Composition of surface-active material isolated from beef lung.
Proc. Nat. Acad. Sci. 47 (1961) 1858

88. KLAUS, M.H., O.K. REISS, W.H. TOOLEY, C. PIEL and J. A. CLEMENTS:
Alveolar epithelial cell mitochondria as source of the surface active lung lining.
Science 137 (1962) 750

89. KLEIN, G.P., M. BADEN and C.J.P. GIROUD:
Quantitative measurement and significance of five plasma corticosteroids during the perinatal period.
J. clin. Endocrin. Metab. 36 (1973) 944

90. KOTAS, R.V. and M.E. AVERY:
Accelerated appearance of pulmonary surfactant in the fetal rabbit.
J. Appl. Physiol. 30 (1971) 358

91. KOTAS, R.V., B.D. FLETCHER, M.E. AVERY and J. TORDAY:
Evidence for independent regulators of organ maturation in fetal rabbits.
Pediatrics 47 (1971) 57

92. KRIEGLSTEINER, P., R. SCHNEIDER, H. KÖPCKE, W. TÖLLE, J. JOHANNIGMANN und G. BLÜMEL:
Biomechanische Prüfung der pränatalen Lungenreife.
Z. Geburtsh. Perinat. 180 (1976) 51

93. KÜNZER, W., D. KARITZKY und W. PRINGSHEIMER:
Atemnotsyndrom und disseminierte intravasale Gerinnung.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 2141

94. KYNAST, G. and E. SALING:
Rapid specific determination of amniotic fluid lecithins as a test of fetal lung maturity.
J. Perinat. Med. 1 (1973) 213

95. KYNAST, G. and E. SALING:
Routine diagnosis of fetal maturity.
J. Perinat. Med. 2 (1974) 208

96. KYNAST, G. and E. SALING:
Simple rapid routine test for specific determination of fetal lung maturity.
5th European Congress of Perinatal Medicine
Uppsala, Sweden, 1976, Paper No. 16

97. LANDS, W.E.M.:
Metabolism of glycerides: A comparision of lecithin and triglyceride synthesis.
J. Biol. Chem. 231 (1958) 883

98. LAUWERYNS, J.M.:
Hyaline membrane disease in newborn infants: microscopic, radiologic, light and electron microscopic studies.
Human Pathology 1 (1970) 175

99. LEMONS, J.A. and R.B. JAFFE:
Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio in the diagnosis of hyaline membrane disease.
Amer. J. Obst. Gyn. 115 (1973) 235

100. LEMPERT, J., E. MÜLLER-TYL, H. BENZER, M. BAUM und U. KRAUS:
Nachweis von oberflächenaktiven Substanzen der fetalen Lunge im Fruchtwasser während des Schwangerschaftsverlaufes.
Wien. klin. Wschr. 85 (1973)678

101. LIGGINS, G.C.:
The foetal role in the initiation of parturition in the ewe.
in: Wholstenholme, G.E.W. and O'Connor, M., editors, Foetal Autonomy, London: Ciba Foundation Symposium, J. and A. Churchill Ltd., 1969, p.142

102. LIGGINS, G.C.:
Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids.
J. Endocrin. Metab. 45 (1969) 515

103. LIGGINS, G. and R.N. HOWIE:
A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants.
Pediatrics 50 (1972) 515

104. LORENZ, U., H. RÜTTGERS, G. FUX und F. KUBLI:
Medikamentöse Beeinflussung der Phospholipid-Fraktion des Fruchtwassers während der Schwangerschaft.
in: Perinatale Medizin, Bd. IV, hrg. von Dudenhausen, J.W., Saling, E., Thieme, Stuttgart, 1973

105. LORENZ, U., H. RÜTTGERS, G. FUX and F. KUBLI:
Fetal pulmonary surfactant induction by bromhexine metabolite VIII.
Amer. J. Obst. Gyn. 119 (1974) 1126

106. MACKLIN, C.C.:
The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumocytes.
Lancet 1 (1954) 1099

107. MC CLURE, G., E. HICKS, E. GREENE and M. REID:
Gastric aspirate lecithin/sphingomyelin ratio.
Lancet 2 (1975) 1155

108. MC CLURE, G., G. MOCK, E. HICKS, M. REID and E. GREENE:
Study of neonatal gastric aspirate related to amniotic fluid and to the occurance of the idiopathic respiratory distress syndrome.
J. Perinat. Med. 4 (1976) 163

109. MEAD, J., J.L. WHITTENBERGER and E.P. RADFORD:
Surface tension as a factor in pulmonary volume - pressure hysteresis.
J. Appl. Physiol. 10 (1957) 191

110. MERKUS, J.M.W.M., H.C.L.V. KICK, F.W.H.M. MERKUS, A.G.J. VERHOEVEN and A.J.M.M. BEYSENS:
Evaluation of amniotic fluid test and its relationship to the respiratory distress syndrome.
Amer. J. Obst. Gyn. 115 (1973) 859

111. MILLER, H.C. and P. FUTRAKUL:
Birth weight, gestational age, and sex as determining factors in the incidence of respiratory syndrome of prematurely born infants.
J. Pediat. 72 (1968) 628

112. MORGAN, T.E., T.N. FINLEY and H.C. FIALKOW:
Comparision of the composition and surface activity of alveolar and whole lung lipids in the dog.
Biochem. Biophys. Acta 106 (1965) 403

113. MORGAN, T.E.:
Biosynthesis of pulmonary surface - active lipid.
Arch. Intern. Med. 127 (1971) 401

114. MORGAN, T.E.:
Pulmonary surfactant.
N. Engl. J. Med. 284 (1971) 1185

115. MORRISON, J.C., W.L. WISER, S.W. ARNOLD, W.D. WHYBREW, D.L. MORRISON, S.A. FISH and E.T. BUCOVAZ:
Modification of the lecithin/sphingomyelin assay for fetal development.
Amer. J. Obst. Gyn. 120 (1974) 1087

116. MORRISON, J.C., W.D. WHYBREW, E.T. BUCOVAZ, W.L. WISER and S.A. FISH:
The lecithin/sphingomyelin ratio in cases associated with fetomaternal disease.
Amer. J. Obst. Gyn. 127 (1977) 363

117. MORRISON, R.L. and T.S. RUH:
A method for determination of lecithin and sphingomyelin in amniotic fluid.
Amer. J. Obst. Gyn. 118 (1974) 493

118. MOTOYAMA, E.K., M.M. ORZALESI, Y. KIKKAWA, M. KAIBARA, B. WU, C.J. ZIGAS and C.D. COOK:
Effect of cortisol on the maturation of fetal rabbit lungs.
Pediatrics 48 (1971) 547

119. MÜLLER-TYL, E., J. LEMPERT, U. KRAUS, H. BENZER und M. BAUM:
Methoden zur Beurteilung der fetalen Lungenreife.
Der prakt. Arzt 312 (1973) 564

120. MÜLLER-TYL, E. and J. LEMPERT:
The prediction of fetal lung maturity from the surface tension characteristics of amniotic fluid.
J. Perinat. Med. 3 (1975) 47

121. MYANT, N.B.:
Passage of thyroxine and tri-iodothyronine from mother to foetus in pregnant women.
Clin. Sci. 17 (1958) 75

122. MYERS, J.L., M.J.P. HARRELL and F.L. HILL:
Fetal maturity: biochemical analyses of amniotic fluid.
Amer. J. Obst. Gyn. 121 (1975) 961

123. MAEYE, R., H. HARCKE and W. BLANC:
Adrenal gland structure and the development of hyaline membrane disease.
Pediatrics 47 (1971) 650

124. NELSON, G.H.:
Relationship between amniotic fluid lecithin concentration and respiratory distress syndrome.
Amer. J. Obst. Gyn. 112 (1972) 827

125. NELSON, G.H. and S.W. LAWSON:
Determination of amniotic fluid total phospholipid phosphorus as a test for fetal lung maturity.
Amer. J. Obst. Gyn. 115 (1973) 933

126. NOACK, W. und B. ELBRECHT:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Wirkung des Metaboliten VIII von Bisolvon auf die fetale Rattenlunge.
Wien. med. Wschr. 125 (1975) 26

127. NOVY, M.J., O.W. PORTMAN and M. BELL:
Evidence for pulmonary and other sources of amniotic fluid phospholipids in the rhesus monkey.
in: Respiratory Distress Syndrome, Villee, C.A., Villee, D.B., Zuckerman, J., editors,
Academic Press, New York, 1973

128. PARKINSON, C.E. and D.R. HARVEY:
A comparision between the lecithin/sphingomyelin--ratio and other methods of assessing the presence of fetal pulmonary surfactant in amniotic fluid.
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 80 (1973) 406

129. PATTLE, R.E.:
Properties, function and origin of alveolar lining layer.
Nature 175 (1955) 1125

130. PATTLE, R.E.:
Properties, function and origin of the alveolar lining layer.
Proc. Roy. Soc. Lond. 148 (1958) 217

131. PENDER, C.B.:
Factors, other than surfactant, in the etiology of respiratory distress syndrome.
Obst. Gyn. 48 (1976) 371

132. PLATZKER, A., J. KITTERMAN, J.A. CLEMENTS and W.H. TOOLEY:
Surfactant appearance and secretion in fetal lamb lungs in response to dexamethasone.
Pediat. Res. 6 (1972) 406

133. POLISHUK, W.Z., S. ANTEBY, H. BAR-ON and Y. STEIN:
Lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid of diabetic mothers: A warning of respiratory distress in newborn?
Lancet 1 (1973) 36

134. RADFORD, E.P., Jr.:
Method for estimating respiratory surface area of mammalian lungs from their physical characteristics.
Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 87 (1954) 58

135. RADFORD, E.P., Jr., N. LEFCOE and J. MEAD:
Factors governing long term (static) pressure-volume characteristics of the lungs.
Fed. Proc. 13 (1954) 114

136. REDDING, R.A., W.H. DOUGLAS and M. STEIN:
Thyroid hormone influence upon the lung surfactant metabolism.
Science 175 (1972) 994

137. RETHMEIER, H.B., J. BENNEBROEK GRAVENHORST and J.H. RUYS:
The clinical value of the L/S ratio in amniotic fluid.
Ned. T. Geneesk. 118 (1974) 49

138. REYNOLDS, R.S.M.:
A source of amniotic fluid in the lamb: the naso-pharyngeal and buccal cavities.
Nature 172 (1953) 307

139. REYNOLDS, J.W.:
Serum total corticoid and cortisol levels in premature infants with respiratory distress syndrome.
Pediatrics 51 (1973) 884

140. RICHARDSON, C.J., J.J. POMERANCE, M.D. CUNNINGHAM and L. GLUCK:
Acceleration of fetal lung maturation following prolonged rupture of the membranes.
Amer. J. Obst. Gyn. 118 (1974) 1115

141. RÖSE, I.:
Zur Morphologie des Atemnotsyndroms.
Ergebn. exper. Med. 4 (1971) 88

142. RUDOLPH, A.J. and C.A. SMITH:
Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn.
J. Pediat. 57 (1960) 905

143. SCARPELLI, E.M.:
The lung, tracheal fluid,and lipid metabolism of the fetus.
Pediatrics 40 (1967) 951

144. SCARPELLI, E.M.:
The surfactant system of the lung.
Lea and Febiger, Philadelphia 1968

145. SCHAEFER, K.E., M.E. AVERY and K. BENSCH:
Time course of changes in surface tension and morphology of alveolar epithelial cells in CO_2 induced hyaline membrane disease.
J. Clin. Investig. 43 (1964) 2080

146. SCHWENZEL, W. und H. JUNG:
Pränatale Behandlungsmethoden zur Vermeidung eines Atemnotsyndroms bei frühgeborenen Kindern.
Gynäkologe 8 (1975) 198

147. SCHWENZEL, W., H. JUNG, H. LAHMANN, A. ETZRODT, C. STICHERLING, K. KORZ, B. LIEDTKE und H. CHANTRAINE: Erste Erfahrungen mit der pränatalen Beeinflussung der kindlichen Lungenreife durch Betamethason. Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975) 45

148. SETNIKAR, I., E. AGOSTINI and A. TAGLIETTI: The fetal lung, a source of amniotic fluid. Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 101 (1959) 842

149. SILVER, C.A. and G.W. BRUMLEY: Positional specificity of fatty acids in lung lecithin synthesis and the significance of the lamb's pathway, as quoted by G.W. Brumley in Biochemical aspects of alveolar function. In: Physiology of the Perinatal Period, Vol. I, Uwe Stave, editor, Appleton-Century-Crofts, New York, 1970

150. SIMON, R.G.: Lecithin/sphingomyelin ratio in respiratory distress syndrome. Clin. Chem. 18 (1972) 315

151. SINGH, J.E. and F.P. ZUSPAN: Rapid phospholipid test for fetal pulmonary maturity. Gynecol. Invest. 5 (1974) 301

152. SINGH, E.J., F.P. ZUSPAN and A. MEJIA: Studies on human amniotic fluid phospholipids in normal, diabetic and drug abuse pregnancy. Amer. J. Obst. Gyn. 119 (1974) 623

153. SINGH, E.J. and F.P. ZUSPAN: A method for determination of lecithin/sphingomyelin ratio in amniotic fluid. Arch. Gyn. 218 (1975) 169

154. SPELLACY, W.N. and W.C. BUHI:
Amniotic fluid lecithin/sphingomyelin ratio as an index of fetal lung maturity.
Obst. Gyn. 39 (1972) 852

155. SPITZER, H.L. and J.R. NORMAN:
The biosynthesis and turnover of surfactant lecithin and protein.
Arch. Intern. Med. 127 (1971) 429

156. TIWARY, C.M. and J.W. GOLDKRAND:
Assessment of fetal pulmonic maturity by measurement of the surface tension of amniotic fluid lipid extract.
Obst. Gyn. 48 (1976) 191

157. USHER, R.H.:
Clinical and therapeutic aspects of the respiratory distress syndrome of prematurity.
Ped. Clin. N. Amer. 8 (1961) 525

158. USHER, R.H., F.H. MC LEAN and G.B. MAUGHN:
Respiratory distress syndrome in infants delivered by cesarean section.
Amer. J. Obstet. Gyn. 88 (1964) 806

159. USHER, R.H., A.C. ALLEN and F.H. MC LEAN:
Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery and maternal diabetes.
Amer. J. Obstet. Gyn. 111 (1971) 826

160. VON NEERGAARD, K.:
Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen.
Z. ges. exp. Med. 66 (1929) 373

161. VAN PETTEN, G.R. and P. TAYLOR:
The effect of bromhexine metabolite VIII on the secretion of pulmonary surfactant in the ovine fetus.
Amer. J. Obst. Gyn. 1975 (im Druck)

162. WANG, N., R.V. KOTAS, M.E. AVERY and W. THURLBECK:
Accelerated appearance of osmiophilic bodies in fetal lungs following steroid injections.
J. Appl. Physiol. 30 (1971) 362

163. WEINHOLD, P.A.:
Biosynthesis of phosphatidylcholine during prenatal development of the rat lung.
J. Lipid Res. 9 (1968) 262

164. WIDMAIER, G. und M.P. LIEDTKE:
Erfahrungen mit der Phospholipidbestimmung im Fruchtwasser zur pränatalen Festlegung der fetalen Reife.
Zbl. Gynäk. 96 (1974) 933

165. WILSON, J.L. and S. FARBER:
Pathogenesis of atelectasis of the newborn.
Amer. J. Dis. Child. 46 (1933) 590

166. WINSEL, K., B. LACHMANN und H. REUTGEN:
Der Antiatelektasefaktor der Lunge.
Z. Erkr. Atm. 139 (1974) 167

167. WORTMANN, W., B. WORTMANN und F. MELCHERT:
Der Lecithin/Sphingomyelin-Quotient, bestimmt nach einer modifizierten Methode, und HPL im Fruchtwasser.
Zbl. Gynäk. 98 (1976) 729

168. WU, B., Y. KIKKAWA, M.M. ORZALESI, E.K. MOTOYAMA, M. KAIBARA, C.J. ZIGAS and C.D. COOK:
Accelerated maturation of fetal rabbit lungs by thyroxine.
Physiologist 14 (1971) 253

169. ZAHN, V.:
Kontrolle der Tokolyse durch ambulante Wehenmesser.
Vortrag 6. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin,
Berlin 1973
in: Perinatale Medizin, Bd. V, herg. von E. Saling
und J.W. Dudenhausen,
Thieme-Verlag, Stuttgart 1974

Lebenslauf

Reinhold SIGMUND	geboren am 21. 7. 1950 in Reichenberg als Sohn des Betriebstechnikers Ludwig SIGMUND und seiner Ehefrau Katharina, geb. Blöchinger
Schulbildung:	Sept. 1956 - Juli 1960 Volksschule in Riedlhütte Sept. 1960 - Juni 1969 Gymnasium in Zwiesel
Reifeprüfung:	Juni 1969 in Zwiesel
Praktikantenzeit:	Okt. 1969 - Juni 1971 in der St. Josefs-Apotheke in Spiegelau bei Apotheker J. Kreutner
Pharmazeutisches Vorexamen:	29. Juni 1971 in Landshut
Praktische Tätigkeit:	Juli 1971 - April 1972 in der St. Josefs-Apotheke in Spiegelau als pharm.-techn. Assistent
Studium der Chemie und Physik:	SS 72 - WS 72/73 an der LMU München
Studium der Medizin:	SS 73 - WS 78/79 an der LMU München
Medizinisches Staatsexamen:	29. Nov. 1978
Approbation:	7. Dez. 1978
Promotion in Anthropologie und Humangenetik:	seit 1. Dez. 1978 an der LMU München unter Leitung von Prof. Dr. Dr. F. Schwarzfischer